

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos y
análisis de su impacto en un servicio de cirugía general y digestiva**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alba Manuel Vázquez

Directores

**Javier Arias Díaz
Francisco Palacios Ortega
José María Jover Navalón**

Madrid, 2018



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

***“Implantación de un programa de optimización
del uso de antibióticos y análisis de su impacto
en un servicio de Cirugía General y Digestiva”***

Alba Manuel Vázquez

Madrid, 2017



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

***“Implantación de un programa de optimización
del uso de antibióticos y análisis de su impacto
en un servicio de Cirugía General y Digestiva”***

Alba Manuel Vázquez

Madrid, 2017

Directores: Prof. Dr. Javier Arias Díaz
Dr. Francisco Palacios Ortega
Dr. José María Jover Navalón

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS

En referencia a la Tesis Doctoral titulada *"Implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos y análisis de su impacto en un servicio de Cirugía General y Digestiva "* presentada por Dña. Alba Manuel Vázquez, hago constar lo siguiente:

1. El documento está estructurado en los capítulos formalmente exigibles para su defensa como Tesis Doctoral: Introducción, Hipótesis, Objetivos, Material y Método, Resultados, Discusión y Conclusiones.
2. En este trabajo, la autora analiza los resultados obtenidos en un servicio de Cirugía General tras la implantación de un programa de monitorización y optimización del uso de antibióticos. Su relevancia es alta pues no existe constancia de un análisis previo de este tipo en España.
3. Los objetivos que se proponen son claros y concretos.
4. El diseño del trabajo y los métodos analíticos que se han utilizado se ajustan y son adecuados a los objetivos.
5. Los resultados están obtenidos con el rigor necesario y suficiente en este tipo de investigación. Del mismo modo, las decisiones que conducen a la obtención de las conclusiones tienen un soporte lógico o estadístico preciso.
6. Las discusiones de los resultados son sucintas. Su exposición es ordenada y está contrastada con los resultados publicados en la literatura.

7. Las conclusiones se ajustan a los objetivos pretendidos.
8. La revisión bibliográfica está actualizada y es pertinente a los objetivos que se proponen investigar.

Por todo ello, la valoración del trabajo es positiva y recomiendo que Dña. Alba Manuel Vázquez realice la exposición y defensa de la Tesis arriba citada, ante el Tribunal legalmente constituido.

Madrid, 2017

Firmado: Prof. Dr. Javier Arias Díaz

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS

Informe de idoneidad de la tesis doctoral de Alba Manuel Vázquez titulada *“Implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos y análisis de su impacto en un servicio de Cirugía General y Digestiva”*

La tesis doctoral presentada por Dña. Alba Manuel Vázquez es correcta desde el punto de vista metodológico. Está bien estructurada en introducción, hipótesis de trabajo, objetivos, material y método, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía.

Los programas de optimización de antibióticos (PROA) tienen por objetivo mejorar los resultados clínicos, minimizando sus efectos adversos de las infecciones y las resistencias a antibióticos, dejando en un segundo lugar los beneficios económicos.

En el trabajo se analizan los resultados de la implantación de un programa PROA en un servicio de Cirugía General.

La importancia principal de este trabajo es que esto no se había hecho hasta ahora en ningún servicio de Cirugía General en nuestro país.

Los objetivos están claros y el material y método utilizado para alcanzarlos también.

El trabajo llega a unas conclusiones con importante relevancia clínica.

Las conclusiones se ajustan a los resultados obtenidos.

Por todo ello considero que la tesis reúne méritos más que suficientes para que el doctorando la pueda defender.

Madrid, 2017

Firmado: Dr. José María Jover

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS

El trabajo de Tesis Doctoral realizado por Dña. Alba Manuel Vázquez, *"Implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos y análisis de su impacto en un servicio de Cirugía General y Digestiva"*, es merecedor de las siguientes consideraciones:

- Su estructuración formal se adapta a los requerimientos propios de un Trabajo de Tesis Doctoral, a saber, Introducción, Hipótesis, Objetivos, Material y Método, Resultados, Discusión, Conclusiones y Bibliografía.
- El tema motivo de la tesis, uso racional de los antibióticos, es el componente básico de la respuesta institucional propuesta por todas las organizaciones nacionales e internacionales, incluida la OMS, para combatir el problema mundial de la resistencia a los antibióticos. De ahí la relevancia del tema propuesto en este Trabajo de Tesis. A ello podemos sumar su carácter pionero.
- El abordaje del tema se realiza con una contextualización clara, concisa y actualizada.
- Los objetivos, definidos inequívocamente, son resultado de una priorización de objetivos realizada por el equipo PROA del Hospital en relación al Servicio de Cirugía en el que se realiza el trabajo.
- En el material y método, es destacable la exhaustividad de datos analizados y la propuesta de estudio epidemiológico longitudinal, con modelización de las series temporales mediante ARIMA.

- Los resultados basados en datos obtenidos informáticamente sin sesgos de recogida, son presentados de forma gráfica para su análisis visual, además de con el adecuado análisis estadístico.
- La discusión de resultados se caracteriza por ajustarse rigurosamente a los mismos y contrastarlos con la literatura más relevante y actual.
- Las conclusiones, basadas en los resultados obtenidos, y su discusión, además de sus aportaciones explícitas, proponen implícitamente un modelo de PROA merecedor de estudio y valoración.
- El soporte bibliográfico de la tesis es selecto y actualizado.

Por lo dicho, estimamos procedente la realización de la exposición y defensa de Trabajo de Tesis realizado por Dña. Alba Manuel Vázquez, ante el Tribunal a tales efectos constituido.

Madrid, 2017

Fdo. Dr. Francisco Palacios Ortega

A mis padres y a Pablo,

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los miembros del servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe, por sus enseñanzas y sus consejos recibidos a lo largo de mis años de residencia.

Gracias a mis directores de Tesis por su confianza, su colaboración y su paciencia, porque sin ellos este trabajo no habría salido adelante.

Gracias a todos los profesionales que me he encontrado en el camino por su acogida y su apoyo, por haber confiado en mí y porque hay más vida después de la residencia.

Gracias a aquellos especialistas, residentes, profesionales y pacientes, que han despertado en mí el interés por crecer como persona y profesional, porque todos ellos han contribuido a lo que soy hoy en día.

Gracias a todos aquellos que han sufrido mis ausencias derivadas de la dedicación necesaria para llevar a cabo este proyecto, familia, amigos, compañeros, por entenderlo, por apoyarme y por tener siempre una palabra de ánimo.

Gracias a Israel Thuissard y al Dr. David Sanz por su disponibilidad y por su contribución al estudio estadístico realizado en este trabajo.

Mi más sincero gracias a mi familia, mis padres y mis hermanas, por haberme enseñado que con trabajo e ilusión se pueden alcanzar tus metas, por estar de forma incondicional a mi lado, por apoyarme en todos los objetivos que me he propuesto y por confiar en que podía alcanzarlos. Gracias.

Y gracias a Pablo por estar, por escuchar, por entender, en este largo camino, por todo y por lo que nos queda. Gracias.

“Todo cirujano lleva en su interior un pequeño cementerio al que acude a rezar de vez en cuando, un lugar lleno de amargura y pesar, en el que debe buscar explicación a sus fracasos”.

René Leriche.

La filosofía de la cirugía, 1951.

ABREVIATURAS

AGORA: Alianza Global para Optimizar su Uso Racional en Infecciones Intraabdominales.

AEC: Asociación Española de Cirujanos.

BGN: bacilos Gram negativos.

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centro para la Prevención y Control de Enfermedades).

CDSS: Computerized Decision Support System (Sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica).

CLSI: Clinical & Laboratory Standards Institute (Instituto Normativo de Laboratorio Clínico).

CVC: Catéter Venoso Central.

DDD: Defined Daily Dose (Dosis Diaria Definida).

DM: Diabetes Mellitus.

DOT: Days of Therapy (Días de Tratamiento).

EARNS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Red Europea de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana).

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control (Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades).

EIN: Emerging Infections Network (Red de Infecciones Emergentes).

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento).

ERV: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

EEUU: Estados Unidos de América.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura.

FMO: Fallo multiorgánico.

GEIH: Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria.

IIA: Infección intraabdominal.

IDSA: Infectious Diseases Society of America (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América).

ISQ: Infección del Sitio Quirúrgico.

NNF: Número Necesario a Fracasar.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONU: Organización de Naciones Unidas.

PAMACTA: Programa de Atención Multidisciplinar en el Asesoramiento y Control de la Terapia Antimicrobiana.

PCR: Proteína C Reactiva.

PK/PD: Farmacocinética/farmacodinamia.

PROA: Programas de Optimización de Antibióticos.

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

SCN: *Staphylococcus* coagulasa negativo.

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

SEMPSPH: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud e Higiene.

SHEA: Society for Healthcare Epidemiology of America (Sociedad Americana de Epidemiología para el Cuidado de la Salud).

SMART: Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (Estudio para la monitorización de tendencias de resistencia antimicrobiana).

SVG: *Streptococcus viridans* Group.

TATFAR: Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (Grupo de Trabajo Transatlántico sobre Resistencia a los Antimicrobianos). .

TSN: The Surveillance Network (Red de vigilancia)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

UE: Unión Europea.

WASPSS: Wise Antimicrobial Stewardship Program Support System (Sistema de Apoyo al Programa de Administración de Antimicrobianos).

WSES: World Society of Emergency Surgery (Sociedad Mundial de Cirugía de Urgencia)

ÍNDICE

PÁGINA

1. <u>RESUMEN ESTRUCTURADO / ABSTRACT</u>	27
2. <u>INTRODUCCIÓN</u>	55
2.1. ANTIMICROBIANOS	57
2.1.1. Inicio y desarrollo de los antimicrobianos	57
2.1.2. Nuevos antibióticos	59
2.2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA	63
2.2.1. Inicio. Definición. Tipos de resistencia	63
2.2.2. Relación entre antimicrobianos y resistencia	65
2.3. SITUACIÓN ACTUAL Y PROBLEMÁTICA CONSECUENTE	69
2.3.1. En consumo de antibióticos	69
2.3.2. En resistencia antimicrobiana	73
2.3.2.1. <i>Enterococcus faecium</i> resistente a vancomicina	75
2.3.2.2. <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente	76
2.3.2.3. <i>Acinetobacter baumannii</i>	76
2.3.2.4. Betalactamasas de espectro extendido	77
2.3.2.5. Carbapenemasas	78
2.3.3. En Cirugía General y Digestiva	82
2.4. CONCIENCIA DEL PROBLEMA A NIVEL INTERNACIONAL Y NACIONAL	85
2.4.1. Organización Mundial de la Salud	85
2.4.2. Organización de Naciones Unidas	87
2.4.3. Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance	88

2.4.4. National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (EEUU)	89
2.4.5. Plan de Acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas (Comisión Europea)	90
2.4.6. Plan Estratégico y de Acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)	91
2.5. ESTRATEGIAS CONTRA LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	93
2.5.1. Desarrollo de nuevos antibióticos	94
2.5.2. Medidas de prevención y control de la infección	96
2.5.3. Uso óptimo de antimicrobianos	97
2.6. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS.....	99
2.6.1. Definición y objetivos.....	101
2.6.2. Constitución y desarrollo del programa.....	102
2.6.3. Estrategias para la implantación.....	103
2.6.3.1. Activas no restrictivas: auditoría prospectiva y feedback.....	104
2.6.3.2. Activas restrictivas: preautorización-formulario.....	105
2.6.3.3. Adicionales.....	107
2.6.3.3.1. Educación.....	107
2.6.3.3.2. Guías clínicas.....	108
2.6.3.4. Sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica.....	108
2.6.4. Medición de resultados.....	109
2.6.5. Resultados de Programas de Optimización de Antibióticos.....	110
2.6.6. Programas de Optimización de Antibióticos en Cirugía General y Digestiva.....	112

3. <u>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</u>	115
4. <u>HIPÓTESIS</u>	121
5. <u>OBJETIVOS</u>	125
5.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	127
5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	127
6. <u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	129
6.1. PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS: Programa de Atención Multidisciplinar en el Asesoramiento y Control de la Terapia Antimicrobiana.....	131
6.2. POBLACIÓN A ESTUDIO	137
6.2.1. Base de datos.....	138
6.3. VARIABLES A ESTUDIO	141
6.3.1. Epidemiología descriptiva de la patología infecciosa.....	141
6.3.2. Informe de susceptibilidad acumulada.....	142
6.3.3. Microorganismos de alta prioridad.....	143
6.3.4. Efecto de la política antibiótica de un programa de optimización de antibióticos en un servicio de Cirugía General y Digestiva.....	144
6.3.4.1. Actividad de PAMACTA.....	145
6.3.4.2. Series temporales y análisis de sus componentes.....	145
6.3.4.2.1. Racionalización de la prescripción.....	146

6.3.4.2.2. Actividades correctoras de desviación.....	146
6.3.4.3. Modelización mediante modelo ARIMA y comparación con valor predicho.....	147
6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	149
7. <u>RESULTADOS</u>.....	151
7.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO EN SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA: PERIODO PRE-PAMACTA.....	153
7.1.1. Epidemiología descriptiva de la patología infecciosa.....	153
7.1.2. Informe de susceptibilidades.....	154
7.1.3. Microorganismos de alta prioridad.....	157
7.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO EN SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA: PERIODO POST-PAMACTA.....	163
7.2.1. Epidemiología descriptiva de la patología infecciosa.....	163
7.2.2. Informe de susceptibilidades.....	164
7.2.3. Microorganismos de alta prioridad.....	167
7.3. EFECTO DE LA POLÍTICA ANTIBIÓTICA DE PAMACTA.....	171
7.3.1. Actividad de PAMACTA.....	171
7.3.2. Racionalización de la prescripción.....	173
7.3.2.1. Prescripción de meropenem en Cirugía General y Digestiva antes y después de la implantación de PAMACTA.....	173
7.3.2.2. Prescripción de meropenem en Cirugía General y Digestiva respecto al servicio de Medicina Interna y la globalidad del hospital.....	174

7.3.2.3. Prescripción de meropenem respecto al resto de antibioterapia en el servicio de Cirugía General y Digestiva.....	175
7.3.3. Actividades correctoras de desviación.....	177
7.3.3.1. Representación temporal del envío de muestras a Microbiología cursadas en el servicio de Cirugía General y Digestiva.....	177
7.3.3.2. Relación temporal de incidencia de BGN en el servicio de Cirugía General y Digestiva.....	178
7.3.4. Predicción de consumo y estimación de ahorro.....	179
8. <u>DISCUSIÓN</u>	181
9. <u>CONCLUSIONES</u>	209
10. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	213
11. <u>ANEXOS</u>	237

1.- RESUMEN ESTRUCTURADO

1.- RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN

La introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica marcó el comienzo de la medicina moderna, pero con el tiempo los microorganismos pierden su sensibilidad natural a estos agentes. Entre los factores implicados destaca la relación estrecha entre antimicrobianos y desarrollo de resistencia (McGowan, 1987; Owens, 2008; Martínez-Martínez, 2010). La problemática actual se centra en el aumento del uso de antibióticos, especialmente significativo en carbapenémicos y polimixinas (van Boeckel, 2014), y en su uso no óptimo, marcador del impacto evitable sobre la resistencia (Dellit, 2007). Se ha comprobado en distintas zonas geográficas que el uso es inapropiado hasta en un 30-50% en el ámbito hospitalario (Cizman 2003).

Así, la resistencia es una alarma mundial, independientemente del país y la sofisticación de su sistema sanitario. El Centro para la Prevención y Control de Enfermedades ha estimado que la resistencia es responsable de más de 2.000.000 de infecciones y 23.000 muertes anuales en EEUU (Gelband, 2015). Este hecho y sus consecuencias ocupan un lugar destacado en las políticas mundiales (TATFAR, 2014; WHO, 2015; ONU, 2016), estadounidenses (White House, 2015), europeas (Comunicación de la Comisión Europea al Parlamento Europeo y al Consejo Europeo, 2011) y españolas (Plan estratégico nacional, 2014).

Una de las principales alertas son los bacilos Gram negativos (BGN) productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y de carbapenemasas, por su alta velocidad de diseminación con riesgo de convertirse en enfermedades incontrolables (Tumbarello, 2006; Schwaber, 2006; Schwaber, 2007; Oteo, 2014). Toman especial relevancia en las infecciones intraabdominales (IIA) por el papel destacado de los BGN en su etiopatogenia (Badía-Pérez, 2016). La IIA tiene cada vez más relevancia por su

frecuencia y gravedad, con mortalidad entre 5% y 50% en función del origen (Solomkin, 2010).

El plan de Acción Global de la OMS (WHO, 2015) es la referencia para las estrategias de la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Además de extender el conocimiento y comprensión sobre esta problemática y crear redes de vigilancia, plantea tres grandes líneas de actuación:

- Favorecer el desarrollo y comercialización de antimicrobianos. La aprobación de 13 antibióticos desde el 2000 parece aportar esperanza.
- Optimizar los mecanismos de control de infecciones.
- Optimizar el uso de antibióticos en la medicina humana y veterinaria, en la investigación, en la ganadería y en la agricultura.

En el último punto están los programas de optimización de antibióticos (PROA) (Dellit, 2007; Rodríguez-Baño, 2012; Barlam, 2016). Su objetivo es mejorar resultados clínicos, minimizando sus efectos adversos y resistencias, relegando a un segundo plano los beneficios económicos (Gerding, 2001). En este contexto existen estrategias activas no restrictivas, donde se hace un asesoramiento con recomendaciones al prescriptor, manteniendo su autonomía para aceptarlas; activas restrictivas, donde el clínico debe obtener aprobación para prescribir determinados antimicrobianos; medidas educativas y guías clínicas, adicionales en el contexto de una estrategia global; y sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica, que sirven de complemento sin sustituir al juicio clínico (Dellit, 2007; Cosgrove, 2011; Rodríguez-Baño, 2012). Es fundamental que cuenten con apoyo institucional y que estén dotadas de medios humanos e informáticos para que su actividad sea sostenible y medible (Rodríguez-Baño 2012; Davey 2013; Hermesen 2012).

Sus beneficios a nivel local han demostrado contribuir a su efectividad de forma global. Han demostrado disminuir el consumo y optimizar el uso de antimicrobianos y disminuir sus efectos adversos, la estancia hospitalaria y los costes asociados (Solomon, 2001; Fridkin, 2002; Carling, 2003; Ruttimann,

2004; van Kasteren, 2005; Fishman, 2006; Buising, 2008; Tamma, 2011; Cosgrove, 2012; Hermesen, 2012; Storey, 2012; Wagner, 2014; Niholm, 2015).

Son escasas las experiencias PROA en el ámbito de la Cirugía General y Digestiva (De Simone, 2015; Popovski, 2015; Sartelli, 2016b), por lo que existe ocasión para que los cirujanos se impliquen en este compromiso.

JUSTIFICACIÓN

La resistencia antimicrobiana es una de las alertas sanitarias actuales, hasta el punto de ser motivo de la Asamblea General de la ONU en septiembre de 2016. Su emergencia está en relación con el aumento en el consumo de antibióticos y su uso no óptimo, que supone un aumento de infecciones nosocomiales, de morbilidad y de costes. Por tanto, tener en cuenta los efectos de la selección, la dosis y la duración en el desarrollo de resistencias debe incluirse en el algoritmo de decisión de un tratamiento antibiótico.

Las estrategias para frenarla se dirigen a desarrollar nuevos antibióticos, a implantar medidas de control y prevención de infecciones y a optimizar el uso de los antimicrobianos, donde se encuadran los PROA. El efecto de este tipo de estrategias en el ámbito quirúrgico se ha centrado en la profilaxis y en la implantación de guías clínicas. Por esto, nuestro objetivo es mostrar la implantación y desarrollo de un PROA en nuestro centro y analizar sus efectos en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

Conocer la situación de partida y detectar las áreas de mejora son fundamentales para obtener el éxito del programa. Así, en nuestro trabajo las acciones se centraron en el uso creciente de meropenem y su resistencia en BGN dentro del servicio de Cirugía General y Digestiva.

La presente tesis doctoral es la primera experiencia reportada en España sobre la implantación de un programa PROA en un servicio de Cirugía General y Digestiva.

HIPÓTESIS

La implantación de un programa de optimización de antibióticos en un servicio de Cirugía General y Digestiva, siguiendo una estrategia no coercitiva, es sostenible en el tiempo y de eficacia analizable de forma objetiva.

OBJETIVOS

PRINCIPALES

- Desarrollar e implantar un programa de optimización del uso de antibióticos en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe.
- Determinar el efecto de la política antibiótica derivada de un programa de optimización del uso de antibióticos en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe.

SECUNDARIOS

- Describir la epidemiología de la patología infecciosa en el servicio de Cirugía General y Digestiva, antes y después de la implantación del programa.
- Determinar el informe de susceptibilidades en el servicio de Cirugía General y Digestiva, antes y después de la implantación del programa.
- Determinar los microorganismos de alta prioridad aislados en el servicio de Cirugía General y Digestiva, antes y después de la implantación del programa.

MATERIAL Y MÉTODO

PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

La Comisión de Infecciones del Hospital Universitario de Getafe creó en julio de 2013 un grupo PROA denominado *Programa de Atención Multidisciplinar en el Asesoramiento y Control de la Terapia Antimicrobiana* (PAMACTA), con un especialista en Cirugía General y Digestiva entre sus miembros. La estrategia implantada fue de tipo no restrictiva, siguiendo un modelo de auditoría prospectiva y feedback.

Su dinámica de trabajo consiste en que todos los pacientes ingresados son evaluados por el farmacéutico, que selecciona para revisión aquellos con tratamiento antimicrobiano con antifúngicos, glucopéptidos, antibióticos de uso restringido, antibióticos de amplio espectro, duración superior a 7 días, antibiótico intravenoso ≥ 72 h y/o tratamiento intravenoso con antimicrobianos de alta biodisponibilidad oral > 72 h susceptibles de terapia secuencial. Se excluyen aquellos pacientes que se trasladan o fallecen en las primeras 24 horas del tratamiento y aquellos con un seguimiento menor a 72h. Aquellos que cumplen los criterios se discuten en una reunión semanal de PAMACTA, de donde surgen recomendaciones para el asesoramiento realizadas por el equipo y que se transmiten al clínico de forma verbal, en nuestro caso a través del especialista en Cirugía General y Digestiva.

POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyen los ingresos consecutivos en el Hospital Universitario de Getafe de 01/01/2009 hasta 30/09/2014 (fase retrospectiva, pre-PAMACTA: 112.012 pacientes ingresados, 10.333 en el Servicio de Cirugía General y Digestiva) y desde 01/10/2014 hasta 30/09/2015 (fase prospectiva, post-PAMACTA: 19.538 pacientes ingresados, de los cuales 1.633 en el Servicio de Cirugía General y Digestiva).

Los datos se recogen a través de un sistema informático denominado Wise Antimicrobial Stewardship Program Support System (WASPSS), proyecto de investigación conjunto del Hospital Universitario de Getafe y la Universidad de Murcia, que se caracteriza por ser multidisciplinar, integrador y sostenible de forma automática y por tener capacidad de lectura retrospectiva.

Se determina, para cada uno de los periodos, en el servicio de Cirugía General y Digestiva, la prevalencia de microorganismos aislados, el informe de susceptibilidad acumulada y la determinación de microorganismos de alta prioridad (*E. faecium* resistente a vancomicina, SAMR, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, BGN productores de BLEE).

El efecto de la política de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva se determina mediante:

- ❖ Actividad realizada por PAMACTA: número y tipo de recomendaciones, porcentaje de aceptación.
- ❖ Series temporales de granularidad mensual para uso de meropenem (DOT), tasa de recogida de muestras para estudio microbiológico e incidencia de BGN aislados, antes y después de PAMACTA.
- ❖ Modelización mediante modelo ARIMA (0, 1, 1) para predicción del perfil de prescripción de meropenem y comparación con valor real tras la implantación de PAMACTA.

Para cada uno de los parámetros, se realiza estudio comparativo entre el año previo a la implantación de PAMACTA y el periodo post-PAMACTA. Se escoge como criterio la cercanía temporal para reducir el riesgo de sesgo temporal. Para comprobar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de microorganismos, la tasa de recogida de muestras y la incidencia de BGN, se ha utilizado el test de prueba Chi cuadrado o Test Exacto de Fisher. Para comprobar si las diferencias entre los valores de DOT y de antibióticos se deben al azar o no, se ha aplicado el test T de Student para muestras apareadas (una vez comprobada la normalidad de los datos).

RESULTADOS

En el periodo pre-PAMACTA (01/01/2009 a 30/09/2014) en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe, *E. coli* es el microorganismo más prevalente (17,89%), seguido por *S. epidermidis* (9,73%), SCN (8,49%), *P. aeruginosa* (6,59%) y *K. pneumoniae* (6,27%). En el informe de susceptibilidad acumulada destaca un 21,25% de resistencia a meropenem y 27,71% a imipenem/cilastatina de *P. aeruginosa*.

Si analizamos los mismos datos tras la implantación de PAMACTA (01/10/2014 A 30/09/2015), *E. coli* mantiene su protagonismo, mientras que *K. pneumoniae* adquiere relevancia hasta situarse en el segundo escalón (10,22%) y *P. aeruginosa* disminuye su papel hasta una tercera parte (2,22%). Se objetiva una tendencia al descenso de la resistencia a carbapenémicos de los BGN más frecuentes, con un 100% de susceptibilidad en primer cultivo de *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, y un descenso de los microorganismos considerados de alta prioridad.

En cuanto a la actividad realizada por PAMACTA, más del 50% de las recomendaciones realizadas fueron sobre desescalado terapéutico. El nivel de aceptación de las recomendaciones se situó en un 62,74%.

Se demuestra una caída brusca en el nivel de DOT de meropenem de forma inmediata en el momento de implantación de PAMACTA, que se mantiene a lo largo del periodo de implantación, mostrando una clara tendencia decreciente, frente a lo observado en la fase pre-PAMACTA (figura 21). Efecto contrario se produce en el servicio de Medicina Interna y en el Hospital en su globalidad (figura 22). No se objetiva efecto rebote en la prescripción de otros carbapenémicos, aunque sí en amoxicilina/clavulánico (figuras 23 y 24).

La implantación de PAMACTA conlleva, además, un aumento de la tasa de recogida de muestras para estudio microbiológico (figura 25), que permite invertir la relación entre incidencia de BGN (figura 26). El aumento de BGN se debe fundamentalmente al incremento de *K. pneumoniae* (figura 27).

La predicción mediante modelo ARIMA de DOT de meropenem en el servicio de Cirugía General demuestra una tendencia inversa a la real de no haberse llevado a cabo la implantación de PAMACTA en el servicio quirúrgico (figura 28).

DISCUSIÓN

Las recomendaciones nacionales e internacionales para la lucha contra la resistencia antimicrobiana hacen hincapié en la necesidad de programas PROA (WHO, 2015; Plan Estratégico Nacional, 2014). En la actualidad las preguntas se centran en cómo deben implantarse, cómo elegir sus objetivos concretos y cómo reportar los resultados obtenidos.

Su brazo ejecutor debe ser un equipo multidisciplinar, donde no debe faltar un microbiólogo, un farmacólogo y un clínico experto en enfermedades infecciosas (Dellit, 2007; Rodríguez-Baño, 2012). La participación activa de especialistas en Cirugía, como en nuestro programa, es clave para alcanzar el éxito en este ámbito (Duane, 2012; Çakmakçi, 2015). La disponibilidad de personal de forma exclusiva y la recepción de una compensación económica podría evitar una de las barreras más destacadas para su implantación (Dellit, 2007; Drew, 2009).

El elemento central de un PROA debe ser una estrategia de pre-autorización y/o auditoría prospectiva y feedback (Barlam, 2016), prefiriendo la primera en caso de que la necesidad sea urgente (Davey, 2007). En caso contrario, las estrategias no restrictivas muestran mejores resultados en términos de prescripción y microbiología (Davey, 2007). En nuestro caso, el especialista en Cirugía del equipo actúa como transmisor de las recomendaciones en el servicio, manteniendo la autonomía del prescriptor y haciendo que se perciban como más cercanas. Aunque no es objeto de esta tesis y no ha sido cuantificado específicamente, queda demostrada de forma implícita la validez de PAMACTA, que descansa en la labor de liderazgo en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

La parte inicial de cualquier estrategia de optimización debe ser conocer la situación de partida del centro o unidad donde se va a implantar para identificar las áreas de mejora (Dellit, 2007). En nuestro caso el creciente uso de meropenem y su alta tasa de resistencia entre BGN en el servicio de Cirugía centró nuestro objetivo.

Las bases de datos son una pieza clave, ya que la implantación de un PROA no sería posible con recursos humanos exclusivamente. Con nuestra base de datos, WASPSS, dejamos una herramienta de vigilancia automática para descripción epidemiológica y determinación de los efectos de PAMACTA a largo plazo.

En el estudio de la microbiología local del servicio de Cirugía General y Digestiva, tras la implantación de PAMACTA, *E. coli* se mantiene como el microorganismo más prevalente, mientras que *P. aeruginosa* disminuye su contribución y *K. pneumoniae* adquiere relevancia, de forma similar a lo obtenido en la literatura (Hawser, 2015).

Los efectos sobre la resistencia antimicrobiana de los PROA no se acompañan de evidencia sólida debido a que es un hecho multifactorial. Es complejo medir resultados por la dificultad para establecer una relación causa-efecto con una acción única (Cosgrove, 2011). En nuestro estudio podemos observar únicamente una tendencia al descenso en la resistencia de BGN a carbapenémicos, ya que el periodo de seguimiento de un año es corto.

Los PROA disminuyen consumo de antibióticos, mejoran su uso y disminuyen los costes (Solomon, 2001; Fridkin, 2002; Carling, 2003; Ruttimann, 2004; van Kasteren, 2005; Fishman, 2006; Buising, 2008; Tamma, 2011; Cosgrove, 2012; Hermesen, 2012; Storey, 2012; Wagner, 2014; Niholm, 2015). Pero la mayoría de experiencias son de un único centro, de corta duración, de baja calidad metodológica y con grandes variaciones (Dellit, 2007). Nuestro estudio es uno de los primeros en España que reporta resultados de un PROA en un servicio de Cirugía General y Digestiva. El empleo de series temporales

permite excluir que el efecto obtenido sea resultado de un cambio gradual con el tiempo, haciendo que los datos sean más fuertes (Ramsay, 2003).

PAMACTA ha ocasionado, en el servicio de Cirugía, un descenso del uso de meropenem, un aumento en la tasa de recogida de muestras para estudio microbiológico y un aumento de los aislamientos de BGN. La tasa de aceptación de recomendaciones fue del 62,74%, por lo que sus intervenciones cuantificadas no son reflejo real de su impacto, ya que tienen un beneficio colateral medible por la monitorización antibiótica. Los cambios en el patrón de prescripción objetivados en el periodo post-PAMACTA no son atribuibles a un cambio en la plantilla ni a un cambio con significación estadística en la prevalencia de microorganismos (anexo 3).

Esperamos confirmar, gracias al mantenimiento automático del sistema informático, que la evolución de los resultados mantiene la tendencia observada. La presente tesis doctoral refrenda la actividad del equipo PAMACTA y pretende mantener su continuidad.

CONCLUSIONES

- 1) La implantación de una estrategia de optimización del uso de antibióticos en un servicio de Cirugía General y Digestiva de un centro hospitalario es sostenible en el tiempo y analizable, requiriendo una herramienta informática para llevarla a cabo.
- 2) La implantación de un PROA obliga a un análisis previo de la microbiología local con el fin de definir objetivos prioritarios. En nuestro caso permitió documentar un 21,25% de *P. aeruginosa* resistente a meropenem en el servicio de Cirugía.
- 3) Con la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva, se objetivó un descenso de prevalencia de *P. aeruginosa*, una

mayor relevancia de *K. pneumoniae* y un descenso en la resistencia a carbapenémicos en estos microorganismos.

- 4) PAMACTA produjo, en su primer año de implantación en el servicio de Cirugía General y Digestiva, un descenso del uso de meropenem y un aumento en las muestras para estudio microbiológico, lo que implica que los efectos locales de un PROA pueden apreciarse desde las primeras etapas de su funcionamiento.
- 5) La implantación de PAMACTA no causó efecto compensatorio sobre otros carbapenémicos, pero sí efecto rebote en amoxicilina/clavulánico, lo que traduce que el diagnóstico de infección no se modifica, pero se optimiza el uso de antimicrobianos.
- 6) El papel del cirujano general en el equipo PAMACTA es factor relevante en los resultados obtenidos sobre la monitorización antibiótica, a pesar de la baja tasa de aceptación de las recomendaciones.

1.- ABSTRACT

1.- ABSTRACT

INTRODUCTION

The introduction of antimicrobials into clinical practice marked the beginning of modern medicine. However, microorganisms are gradually losing their natural susceptibility to these agents. In fact, there is a close relationship between antimicrobial use and the development of resistance (McGowan, 1987; Owens, 2008; Martínez-Martínez, 2010). This problem has arisen due to the increase in the use of antibiotics, especially carbapenems and polymyxins (van Boeckel, 2014), and in the frequency of their inappropriate use, which is often used as a marker for the avoidable impact on resistance (Dellit, 2007). In several geographical areas, inappropriate antimicrobial use has been recorded in between 30% and 50% of cases in the hospital setting (Cizman 2003).

Resistance is thus a worldwide issue that affects all countries, regardless of the level of sophistication of their health system. The Centers for Disease Control and Prevention estimate that resistance is responsible for more than 2,000,000 infections and 23,000 deaths in the US every year (Gelband, 2015). The spread of resistance has had a profound effect on policies at global level (TATFAR, 2014; WHO, 2015; ONU, 2016), in the US (White House, 2015), in Europe (Communication of the European Commission to the European Parliament and the European Council, 2011) and in Spain (the National Strategic Plan, 2014).

Among the microorganisms that pose the greatest threat are extended-spectrum β -lactamase (*ESBL*) and carbapenemase-producing *Gram-negative bacilli* (*GNB*), because of their high rate of dissemination and the risk that they may become uncontrollable (Schwaber, 2006, 2007; Oteo, 2014). Their effect on intra-abdominal infections (IIA) is particularly important, due to their role in the etiopathogeny of these infections (Badía-Pérez, 2016). The frequency and

severity of IIA are increasing, with mortality rates between 5% and 50%, depending on the origin (Solomkin, 2010).

The WHO Global Action Plan (WHO, 2015) is the reference point for antimicrobial resistance strategies. In addition to heightening awareness of the issue and creating surveillance networks, the plan has three main lines of action:

- Favouring the development and commercialization of antimicrobials. The approval of 13 antibiotics since 2000 is a reason for some optimism.
- Optimizing mechanisms for infection control.
- Optimizing the use of antibiotics in human and veterinary medicine, in research, in livestock farming and in agriculture.

Antibiotic stewardship programs (ASP) (Dellit, 2007; Rodríguez-Baño, 2012; Barlam, 2016) form part of this last line of action. Their aim is to improve clinical outcomes and to minimize the adverse effects of resistance; though they also achieve savings, the economic aspect is considered less important (Gerding, 2001). ASPs apply either active non-restrictive strategies, in which prescribers are given recommendations but are at liberty to accept or reject them, or active restrictive strategies, in which they must obtain approval before prescribing certain antimicrobials; programs may also include additional educational measures and clinical guidelines as part of an overall strategy, or computer systems to support clinical decision-making, which complement but do not replace prescribers' clinical judgment (Dellit, 2007; Cosgrove, 2011; Rodríguez-Baño, 2012). Previous authors have stressed that these programs must have institutional support and must have access to human and computing resources in order to make their activities sustainable and measurable (Rodríguez-Baño 2012, Davey 2013, Hermesen 2012).

The application of ASPs at local level also contributes to their effectiveness on a wider scale. ASPs decrease the consumption of

antimicrobials and optimize their use, reducing their adverse effects, hospital stay, and the associated costs (Solomon, 2001; Fridkin, 2002; Carling, 2003; Ruttimann, 2004; van Kasteren, 2005; Fishman, 2006; Buising, 2008; Tamma, 2011; Cosgrove, 2012; Hermsen, 2012; Storey, 2012; Wagner, 2014; Niholm, 2015).

In the field of General and Digestive Surgery, relatively few ASP experiences have been carried out to date (De Simone, 2015, Popovski, 2015, Sartelli, 2016b). This means that there is considerable scope for surgeons to become involved in their development.

RATIONALE

Antimicrobial resistance is a major health issue today – so much so that was the theme of the high-level meeting at the UN General Assembly in September 2016. Its emergence is related to the rise in the consumption of antibiotics and their non-optimal use, which have led to increases in nosocomial infections, morbidity and mortality. Therefore, the decision-making algorithm of an antibiotic treatment should include a consideration of the effects of drug selection, dose, and duration on the development of resistance.

Strategies to curb antimicrobial resistance focus on the development of new antibiotics, the implementation of infection control and prevention measures, and optimization of antimicrobial use. The use of ASPs in the surgical field has focused on prophylaxis and on the implementation of clinical guidelines. Our aim here is to describe the introduction and development of an ASP at our hospital's General and Digestive Surgery (GDS) service and to analyse its effects.

Determining the point of departure and detecting areas for improvement are fundamental to the success of an ASP. In the present study, we focus on the growing use of meropenem and the resistance of GNB to this drug at our GDS service.

This PhD thesis is the first report of the implementation of an ASP in a GDS service in Spain.

HYPOTHESIS

The implementation of an antibiotic stewardship program at a GDS service, applying a non-coercive strategy, is sustainable over time and objectively analyzable.

OBJECTIVES

PRIMARY

- To develop an antibiotic stewardship program and implement it at the GDS service of the University Hospital of Getafe, Spain.
- To determine the effect of antibiotic policies implemented in an antibiotic stewardship program at the GDS service of the University Hospital of Getafe.

SECONDARY

- To describe the epidemiology of infectious pathology at the GDS service before and after the implementation of the program.
- To assess the antibiotic susceptibility reports at the GDS service before and after the implementation of the program.
- To identify the high priority microorganisms isolated at the service of General and Digestive Surgery before and after the implementation of the program.

MATERIAL AND METHOD

ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAM

In July 2013, the Infection Commission of the University Hospital of Getafe created an ASP called the Multidisciplinary Care Program for the Counseling and Control of Antimicrobial Therapy (Spanish acronym: PAMACTA), which included a specialist in General and Digestive Surgery among its members. The program applied a prospective audit and feedback model.

In this program, all patients admitted are evaluated by the pharmacist, who selects for review those receiving antimicrobial treatment with antifungals, glycopeptides, restricted antibiotics, or broad spectrum antibiotics for longer than 7 days, intravenous antibiotics ≥ 72 h and/or intravenous treatment with antimicrobials with high oral bioavailability > 72 h susceptible to sequential therapy. Patients who move away from the area or who are exitus within the first 24 hours of treatment are excluded, as are those with a follow-up of less than 72 hours. Patients who meet the criteria are discussed at the PAMACTA team's weekly meeting, which generates recommendations regarding the advice the team should give. The advice is passed on verbally to the clinician, in our case through the General and Digestive Surgery specialist.

STUDY POPULATION

The study population comprised consecutive admissions at the University Hospital of Getafe from 01/01/2009 to 30/09/2014 (the retrospective stage, pre-PAMACTA: 112,012 patients admitted, 10,333 at the GDS service) and from 10/01/2014 until 30/09/2015 (the prospective stage, post-PAMACTA: 19,538 patients admitted, 1,633 of them at the GDS service).

Data were collected using a computer system called the *Wise Antimicrobial Stewardship Program Support System* (WASPSS), a research project launched by the Hospital of Getafe and the University of Murcia. This is

a multidisciplinary, integrative and automatically sustainable system which also includes retrospective data.

The prevalence of the microorganisms isolated at the GDS service, the accumulated susceptibility report and the determination of high priority microorganisms (vancomycin-resistant *E. faecium*, MRSA, *A. baumannii*, carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, ESBL-producing GNB) were determined for the two periods.

The effectiveness of the PAMACTA program at the GDS service was assessed according to:

- ❖ The activities carried out: the number and type of recommendations made, and the percentage of acceptance.
- ❖ Time series of monthly granularity for use of meropenem (days of therapy, DOT), collection rate of samples for microbiological study, and incidence of GNB isolated before and after PAMACTA.
- ❖ Modeling by ARIMA (0, 1, 1) model to predict the meropenem prescription profile; in the second stage of the study, comparison with the real value after the introduction of PAMACTA.

For each of the parameters, a comparative study was carried out of the year prior to the implementation of PAMACTA and the period after its introduction. The criterion used was temporal closeness so as to reduce the risk of temporal bias. The Chi square test or the Fisher's Exact Test was used to verify the presence or absence of statistically significant differences between the prevalence of microorganisms, the sample collection rate and the incidence of GNB. To determine whether the differences between the DOT and antibiotic values are due to chance, the Student's T-test for paired samples (once the normality of the data was checked) was applied.

RESULTS

In the pre-PAMACTA period (01/01/2009 to 09/30/2014) *E. coli* was the most prevalent microorganism (17.89%) at the GDS service, followed by *S. epidermidis* (9.73%), *coagulase-negative Staphylococci* (8.49%), *P. aeruginosa* (6.59%) and *K. pneumoniae* (6.27%). The accumulated susceptibility report showed resistance rates for *P. aeruginosa* to meropenem of 21.25% and to imipenem/cilastatin of 27.71%.

Analysing the same data after the implementation of PAMACTA (01/10/2014 to 09/30/2015), *E. coli* maintained its leading role, while *K. pneumoniae* rose to second place (10.22%), and *P. aeruginosa* fell notably to 2.22%. Resistance to carbapenems among the most frequent GNBs was not observed, with a susceptibility rate in the first culture of 100%, and the determination of high priority microorganisms fell.

More than 50% of the recommendations made by PAMACTA referred to therapeutic de-escalation. The level of acceptance of the recommendations was 62.74%.

A sharp fall in meropenem DOT was recorded immediately after the introduction of PAMACTA, which was maintained throughout the period and showed a clear downward trend compared with the pre-PAMACTA phase (figure 21). The opposite effect occurred in the Internal Medicine service and in the hospital as a whole (figure 22). No rebound effect was observed in the prescribing of other carbapenems, although there was a rebound effect in amoxicillin/clavulanic acid (figures 23 and 24).

The introduction of PAMACTA also led to an increase in the collection rate of samples for microbiological study (figure 25), which reversed the relationship between the incidence of GNB (figure 26). The increase in GNB was mainly due to the increase in *K. pneumoniae* (figure 27).

The ARIMA model predicted an increase in meropenem DOT at the General Surgery service in the absence of any intervention, but in fact after the

introduction of PAMACTA in the surgical service meropenem DOT presented a notable reduction (figure 28).

DISCUSSION

National and international recommendations regarding the fight against antimicrobial resistance emphasize the need for ASPs (WHO, 2015, National Strategic Plan, 2014). At present, the issues being debated are how these programs should be implemented, how their specific objectives should be chosen, and how the results obtained should be reported.

The program should be put into practice by a multidisciplinary team including a microbiologist, a pharmacologist and an infectious disease clinician (Dellit, 2007; Rodríguez-Baño, 2012). The active participation of surgical specialists is key to achieving success in this area (Duane, 2012; Çakmakçi, 2015). The availability of staff devoting themselves exclusively to the project, and adequately compensated for their time, could avoid one of the most important barriers to its implementation (Dellit, 2007; Drew, 2009).

The central element of an ASP should be a pre-authorization strategy and/or prospective audit and feedback (Barlam, 2016) – the former when the need is urgent (Davey, 2007). Otherwise, non-restrictive strategies show better results in terms of prescription and microbiology (Davey, 2007). In our case, the surgeon acts as a transmitter of the recommendations in the service, making the most of his close contact with his colleagues but respecting the prescribers' autonomy. Although our aim was not to demonstrate the validity of PAMACTA or to quantify it, its validity is implicitly demonstrated thanks, to a large extent, to the surgical specialist's role in leading and promoting the program at the GDS service.

The starting point of any stewardship strategy is an assessment of the current situation of the center or unit where it will be implemented in order to identify areas for improvement (Dellit, 2007). In our case, the increasing use of

meropenem and the high resistance rate to this agent among GNBs at the surgery service was the focus of the project.

Databases are key instruments in the introduction of an ASP, since a program of this kind cannot be implemented using human resources alone. Our database, the WASPSS, is an automatic surveillance tool for the epidemiological description and determination of the effects of PAMACTA in the long term.

The study of the local microbiology at the surgical service showed that *E. coli* remained the most prevalent microorganism after the implementation of PAMACTA, whereas *P. aeruginosa* was overtaken by *K. pneumonia*. This increase in *K. pneumonia* has been reported elsewhere in the literature (Hawser, 2015).

The effects of ASPs on antimicrobial resistance are not supported by solid evidence because they are multifactorial. It is hard to measure the outcomes, because of the difficulty of establishing a cause-effect relationship with a single action (Cosgrove, 2011). In our study, we can only observe a trend towards a reduction in the resistance of GNB to carbapenems, since the one-year follow-up period is short.

ASPs reduce antibiotic consumption, improve their use and reduce costs (Solomon, 2001; Fridkin, 2002; Carling, 2003; Ruttimann, 2004; van Kasteren, 2005; Fishman, 2006; Buising, 2008; Tamma, 2011; Cosgrove, 2012; Hermesen, 2012; Storey, 2012; Wagner, 2014; Niholm, 2015). But most reports are from a single centre, of short duration, low methodological quality and with large variations (Dellit, 2007). Our study is the first in Spain to report the results of an ASP at a GDS service. The use of time series allows us to rule out the possibility that the effect is the result of a gradual change over time, thus making the data stronger (Ramsay, 2003).

PAMACTA has allowed a reduction in the use of meropenem in the Surgery service, an increase in the collection rate of samples for microbiological study, and an increase in GNB isolates. Although the rate of acceptance of

recommendations (62.74%) is lower than in some other studies, the program's effect on antibiotic use is similar to that reported elsewhere. The changes in the prescribing pattern observed in the post-PAMACTA period are not attributable to the hiring of new staff, or to a statistically significant change in the prevalence of microorganisms (Annex 3).

Thanks to the automatic maintenance of the computer system, we hope to be able to confirm that future results will maintain the trend observed so far. This PhD thesis bears witness to the value of the PAMACTA project and strongly supports its continuation.

CONCLUSIONS

- 1) The implementation of an antibiotic stewardship program at a General and Digestive Surgery service of a hospital is possible and sustainable over time, requiring computer support.
- 2) Knowledge of local microbiology and resistance is a prerequisite for the implementation of an antibiotic stewardship program. Thus, prior the implementation of PAMACTA, the finding that 21.25% of *P. aeruginosa* were resistant to meropenem provided us with a clear focus for the study.
- 3) Following the implementation of PAMACTA at the General Digestive Surgery service, a decrease in *P. aeruginosa*, an increase in *K. pneumoniae* and a trend towards a reduction in their resistance to carbapenems were observed in the isolations.
- 4) At the service of General and Digestive Surgery of the University Hospital of Getafe, PAMACTA produced a decrease in the use of meropenem and an increase in the collection rate of samples for microbiological study in its first year of operation. This, the effects at the

local level of an ASP are appreciable from the first stages of its implementation.

- 5) The implementation of PAMACTA did not cause a rebound effect in the use of carbapenems, but there was a rebound effect in amoxicillin/clavulanic acid. This suggests that the diagnosis of infection is not modified and that the prescribing practices of antibiotics are optimized.
- 6) The role of the general surgeon in the PAMACTA team is a relevant factor in the results obtained on antibiotic monitoring, despite the low rate of acceptance of recommendations.

2.- INTRODUCCIÓN

2.- INTRODUCCIÓN

2.1.- ANTIMICROBIANOS

2.1.1.- INICIO Y DESARROLLO DE LOS ANTIMICROBIANOS

El descubrimiento de la penicilina (Fleming, 1929) supuso uno de los hitos más importantes del siglo pasado en el ámbito médico, pero no fue hasta 1941 cuando se utilizó el término antibiótico por primera vez. Se definió como sustancia obtenida a partir de microorganismos que puede inhibir o matar a otros microbios (Waksman, 1941).

La introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica marcó el comienzo de la medicina moderna, conocida como “era antibiótica”. Su disponibilidad condicionó un aumento drástico de la supervivencia tanto de forma directa, por permitir el manejo de enfermedades infecciosas graves con una importante reducción de la mortalidad previa a esta etapa, como de forma indirecta, permitiendo la realización de procedimientos médico-quirúrgicos asociados previamente a una alta probabilidad de aparición de infecciones causantes de mortalidad.

El periodo comprendido entre 1930 y 1960 pasó a llamarse la “época dorada”. En ella se descubrieron las principales familias de antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas, y se desarrollaron la mayoría de fármacos antimicrobianos de los que disponemos en la actualidad.

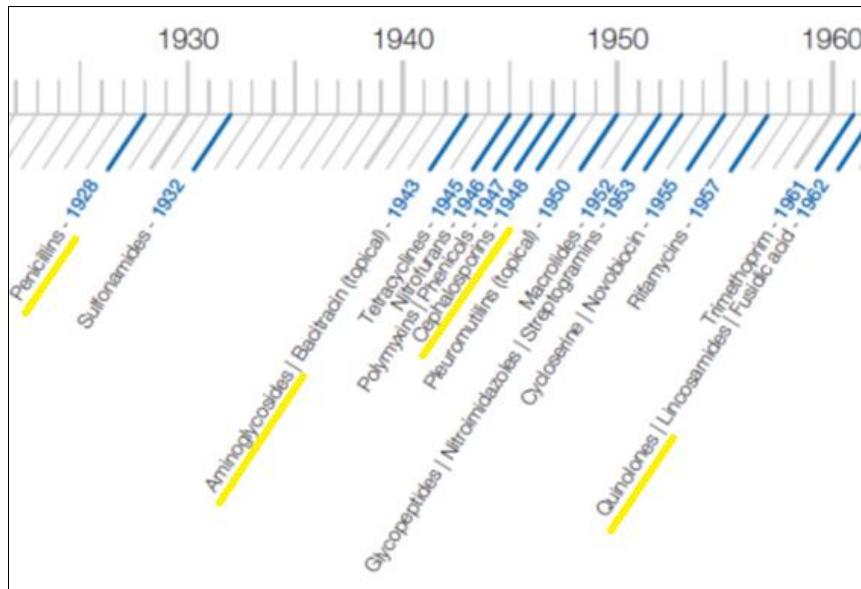


Figura 1: Línea temporal de desarrollo de antibióticos.

Fuente: Howell L 2013. World Economic Forum.

Tras esta etapa inicial de esplendor, en el periodo comprendido entre 1960 y el año 2000, la mayoría de antibióticos aprobados para uso clínico fueron derivados sintéticos de otros ya existentes. Sólo la daptomicina, primer antibiótico del grupo de los lipopéptidos, descubierto en 1987, se escapó a este hecho (Jorgensen, 1987).

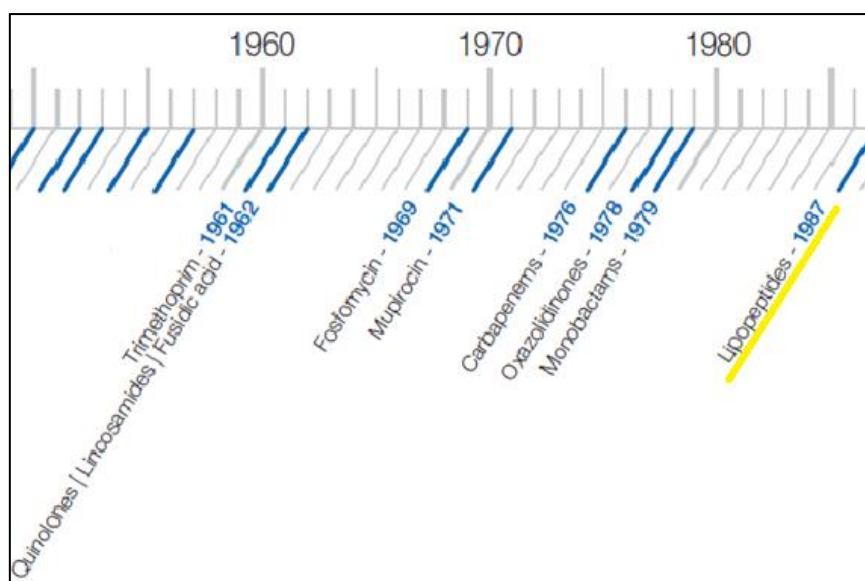


Figura 2: Línea temporal de desarrollo de antibióticos.

Fuente: Howell L 2013. World Economic Forum.

2.1.2.- NUEVOS ANTIBIÓTICOS

A partir del año 2000 entramos en la denominada “crisis antibiótica”, con escaso desarrollo de nuevos antimicrobianos, y comienza el temor a que no existan fármacos disponibles para determinadas infecciones. Este hecho puede llegar a significar el fin de la medicina moderna tal como la conocemos hoy en día, lo que hace que la gran alerta de la “era post-antibiótica” sea una posibilidad real para el siglo XXI.

La problemática a la hora de desarrollar nuevos antimicrobianos es la necesidad de fármacos de último escalón que no se pueden usar de forma masiva en su inicio y que tienen un coste de investigación más elevado. Por estos motivos, las compañías farmacéuticas no dirigen sus esfuerzos hacia este campo, hecho recogido incluso en medios de comunicación no especializados:

Entrevista a Jesús Rodríguez Baño, coordinador de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa, publicada en *El País*, 7 de agosto de 2016: *“Las farmacéuticas tienen poco interés en desarrollar nuevos antibióticos”*.

Asimismo, el desarrollo de nuevos fármacos es un proceso lento y complejo. La visión sobre el desarrollo de antimicrobianos de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EEUU (Food and Drug Administration, FDA), responsable de la regulación de alimentos, medicamentos y dispositivos médicos, cosméticos y productos biológicos, muestra un esquema temporal donde se objetiva que la probabilidad de éxito para la aprobación de una nueva aplicación terapéutica es del 8% y el tiempo necesario para ello puede llegar hasta los 19 años (tabla 1).

FASE	CRONOGRAMA	PROBABILIDAD DE ÉXITO
PRECLÍNICA	1-6 años	
CLÍNICA	6-11 años	
Fase 1	21.6 meses	30%
Fase 2	25.7 meses	14%
Fase 3	30.5 meses	9%
Aprobación de nueva aplicación	0.6-2 años	8%
Fase 4, vigilancia tras comercialización	11-14 años	

Tabla 1: Esquema temporal y probabilidad de éxito en el desarrollo de fármacos según la FDA. Fuente: Gelband 2015.

Desde al año 2000, trece antibióticos han sido aprobados por la FDA para uso clínico:

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO	COMPAÑÍA	APROBACIÓN
Spectracef®	Cefditoreno	Cefalosporina 3G	Vansen Pharma	29/08/2001
Invanz®	Ertapenem	Carbapenémico	Merck Sharp Dohme	21/11/2001
Cubicin®	Daptomicina	Lipopéptido	Cubist Pharms LLC	12/09/2003
Ketek®	Telitromicina	Macrólido	Sanofi Aventis	01/04/2004
Tygacil®	Tigeciclina	Gliciliclinas	PF Prims CV	15/06/2005
Doribax®	Doripenem	Carbapenémico	Shionogi Inc	12/10/2007
Vibativ®	Telavancina	Lipoglucopéptido	Theravance Biopharm	11/09/2009
Teflaro®	Ceftarolina	Cefalosporina "5G"	Cerexa	29/10/2010
Dalbavance®	Dalbavancina	Lipoglucopéptido	Durata Theraps Intl	23/05/2014
Sivextro®	Tedizolid	Oxazolidinona	Cubist Pharms LLC	20/06/2014
Orbactiv®	Oritavancina	Lipoglucopéptido	The Medicines	06/08/2014
Zerbaxa®	Ceftolozano/tazobactam	Cefalosporina/inhibidor de beta-lactamasa	Cubist Pharms LLC	19/12/2014
Avycaz®	Ceftazidima/avibactam	Cefalosporina/inhibidor de beta-lactamasa	Cerexa	25/02/2015

Tabla 2: antibióticos aprobados por la FDA desde el año 2000.

Fuente: US FDA Approved Drugs Products.

Cabe destacar los dos últimos fármacos de la tabla por la actividad que tienen frente a una de las principales alertas del siglo XXI:

- ✓ Ceftolozano/tazobactam (Zerbaxa®): activo frente a bacilos Gram negativos (BGN) productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- ✓ Ceftazidima/avibactam (Avycaz®): con actividad frente a BGN productores de BLEE y carbapenemasas.

A esta lista hay que añadir Ceftobiprol (Zevtera®), cefalosporina llamada de “5ª generación” por su actividad frente a *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SAMR), desarrollado por la compañía farmacéutica Basilea. En 2008 se aprobó su uso en Canadá y en 13 países europeos, entre ellos España, pero aún está pendiente de aprobación por la FDA.

Parece que el pesimismo inicial de comienzos del siglo XXI está dejando paso a una ligera esperanza, ya que seis de los antibióticos antes citados (tabla 2) han sido aprobados en la presente década. A este hecho se suma la publicación en la revista *Nature* en enero de 2015 del descubrimiento de la “*Teixobactina*”. Según el artículo, con un título ambicioso “*Un nuevo antibiótico mata patógenos sin resistencia detectable*”, este hallazgo supone una nueva clase de antibiótico que parece tener el potencial de evitar o retrasar el desarrollo de resistencias, pero aún está pendiente de ensayos clínicos en humanos (Ling, 2015). El impacto de este descubrimiento ha traspasado fronteras y ha sido recogido en múltiples medios de información general, a escala mundial y nacional, con titulares como:

- ✓ New York Times, 7 enero 2015: “*New Antibiotic Stirs Hope Against Resistant Bacteria*”.
- ✓ The Telegraph, 7 enero 2015: “*First new antibiotic in 30 years discovered in major breakthrough*”.
- ✓ El Mundo, 7 enero 2015: “*Un nuevo y potente antibiótico*”.
- ✓ El País, 9 enero 2015: “*Descubren antibiótico que elimina bacterias sin desarrollar resistencia*”.

2.2- RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

2.2.1.- INICIO. DEFINICIÓN. TIPOS DE RESISTENCIA

Cuando Alexander Fleming recogió su Premio Nobel de Medicina en 1945 en Estocolmo, alertó en su discurso de una posible situación que se debía tener en cuenta en relación al uso de antibióticos (Fleming, 1945):

“Puede existir un peligro en la infra dosificación. No es difícil obtener microbios resistentes a la penicilina en el laboratorio exponiéndolos a concentraciones que no son suficientes para matarlos, y lo mismo puede suceder en el organismo”.

“Llegará un día en que cualquiera pueda comprar penicilina en las tiendas”.

“Existe el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente utilizar una dosis insuficiente de antibiótico y, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes”.

“Aquí una ilustración hipotética. El señor X tiene dolor de garganta. Compra penicilina y utiliza una dosis insuficiente para matar estreptococos, pero suficiente para que desarrollen resistencia. Luego infecta a su esposa. La señora X contrae neumonía y es tratada con penicilina. Como los estreptococos son ahora resistentes a la penicilina, el tratamiento falla. La señora X muere. ¿Quién es el principal responsable de la muerte de la Sra. X?”

“Moraleja: Si usas penicilina, usa la dosis suficiente”.

Tal como predijo en estas palabras, dos años después de pronunciar este discurso, se publicó el primer artículo donde se documentó la presencia de cepas resistentes a penicilina y se alertó de la rapidez con la que se podía presentar (Barber, 1947).

La resistencia antimicrobiana se define como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben o matan a otras de la misma especie (Alós, 2015). Esta capacidad es consecuencia de la expresión simultánea y coordinada de múltiples mecanismos, naturales y adquiridos, por lo que es un problema multifactorial (Livermore, 2007).

La resistencia natural es una capacidad innata de los microorganismos, independiente del uso de antibióticos, que existe desde antes de su uso humano y su prevalencia era muy baja. Hay estudios realizados en bacterias obtenidas hace 30.000 años y en poblaciones aisladas del exterior, donde se han hallado bacterias resistentes y/o genes de resistencia a betalactámicos, tetraciclina y vancomicina (Dantas, 2008; D'Costa, 2011; Bhullar, 2012).

La resistencia adquirida se produce por mutación de sus genes, conocida como evolución vertical, o tras adquirirlas de otras bacterias resistentes, llamada transferencia horizontal (Martínez-Martínez, 2010), que permiten:

- Producir enzimas que neutralizan antibióticos.
- Modificar sus dianas terapéuticas.
- Eliminar los antibióticos mediante “efflux”.
- Crear “biofilms”.
- Crear “bypass” que las bacterias vivan sin las dianas de los antibióticos.

Cada vez es más frecuente que se asocien diferentes mecanismos de resistencia para la misma familia de antibióticos en una misma cepa. Esto hace

que el perfil fenotípico sea difícil de interpretar, y el tratamiento, difícil de manejar.

Los mecanismos por los cuáles se produce, se selecciona, se mantiene y se propaga la resistencia son (McGowan, 1997):

- La introducción de microorganismos resistentes en una población donde la resistencia no estaba presente.
- La adquisición de resistencia por cepas susceptibles a través de mutación genética en reservorios con alta concentración de microorganismos o a través de transferencia de material genético.
- La emergencia de la resistencia inducible, presente en unas pocas cepas de la población bacteriana.
- La selección de una pequeña población sub-resistente de microorganismos mediante prescripción de antibióticos.
- La diseminación local de microorganismos resistentes de forma inherente, dentro de los parámetros específicos, debido a la falta de mecanismos de control.

2.2.2.- RELACIÓN ENTRE ANTIMICROBIANOS Y RESISTENCIA

La relación estrecha entre uso de antimicrobianos y desarrollo de resistencia está bien documentada en la literatura mediante investigaciones in vitro, estudios ecológicos, ensayos clínicos y estudios prospectivos, donde se han demostrado hechos tales como (McGowan, 1987; Owens, 2008; Martínez-Martínez, 2010):

- Cambios en el uso de antibióticos se asocian de forma paralela con cambios en la prevalencia de resistencias.
- Las resistencias son más prevalentes en infecciones nosocomiales.
- Los pacientes con infecciones por microorganismos resistentes han recibido, con más frecuencia, antibioterapia previamente.
- Las áreas del hospital con mayor consumo de antibióticos, como por ejemplo las unidades de cuidados intensivos (UCI), presentan también las mayores tasas de resistencia.
- La mayor exposición en tiempo a un antimicrobiano aumenta la colonización por cepas resistentes.

También, de forma inversa, el cese de uso de antibióticos se ha relacionado con el descenso de resistencias. Uno de los artículos más relevantes en este ámbito muestra el control de un brote de *Klebsiella* multirresistente como resultado del cese completo de la prescripción de antibióticos en una UCI neuroquirúrgica, produciendo además un descenso en la tasa de infecciones por otros microorganismos, sin mortalidad por procesos infecciosos en el periodo a estudio (Price, 1970).

La tendencia por la que el uso de antibióticos promueve la aparición de resistencias se denomina presión antibiótica (Gould, 1999; French, 2010; Gelband, 2015). De forma general, podemos decir que el riesgo de resistencia antimicrobiana depende de los patrones de resistencia local y de la exposición previa a antibióticos (Sartelli, 2016a).

El ámbito hospitalario tiene una serie de factores que condicionan un aumento de la resistencia (Gould, 1999):

- ✓ Mayor severidad de los pacientes ingresados y de los pacientes inmunocomprometidos.

- ✓ Empleo de nuevos dispositivos y procedimientos.
- ✓ Introducción de cepas resistentes que provienen de la comunidad.
- ✓ Medidas de aislamiento y control de la infección que pueden resultar inefectivas.
- ✓ Mayor uso de antibioterapia empírica.
- ✓ Mayor consumo de antimicrobianos.

Pero no sólo afecta la práctica clínica en humanos, sino que también influye el uso en agricultura, ganadería e investigación (McGowan, 1996). Uno de los ejemplos más actuales es el uso de colistina en medicina veterinaria, que en los últimos años ha llegado a ser uno de los cinco antibióticos más empleados en este ámbito. Tal es así que en 2016 la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA) ha recomendado la restricción de su uso en animales para reducir el riesgo de resistencia y ha solicitado que su venta se restrinja al mínimo en todos los Estados miembros de la Unión Europea (UE).

A todo lo demás, hay que añadir que la resistencia antibiótica tiene una connotación sobre el pronóstico de la infección, ya que las infecciones provocadas por microorganismos resistentes se asocian a una mayor morbilidad, mortalidad y coste del tratamiento que aquellas provocadas por un germen sensible de la misma especie (McNulty, 2006; de Kraker, 2011; Wolkewitz, 2011; Correa, 2013; Falagas, 2014).

2.3- SITUACIÓN ACTUAL Y PROBLEMÁTICA CONSECUENTE

2.3.1.- EN CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

Los antibióticos tienen ciertos hechos diferenciales con respecto a otros fármacos:

- ❖ Cualquier médico puede prescribirlos y la prescripción suele realizarse como un hábito.
- ❖ Requieren un conocimiento amplio debido a la oferta existente.
- ❖ Existe un aumento de infecciones por microorganismos resistentes.
- ❖ Su uso tiene efecto sobre el propio paciente y sobre otros, en términos de resistencia.

Uno de los principales problemas en la actualidad es el aumento global del consumo de antimicrobianos, sobre todo en humanos. Entre el año 2000 y el 2010, los países con menores ingresos lo incrementaron en torno a un 30%, pero los países ricos siguen teniendo un mayor consumo per cápita de antibióticos (Van Boeckel, 2014).

EEUU supone el 10% del consumo mundial de antimicrobianos. Brasil, Rusia, India, China y Sudáfrica son responsables de dos tercios del aumento del consumo.

En Europa, según el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), en torno al 30% de los pacientes hospitalizados reciben al menos un antibiótico (ECDC, 2013), pero en España la cifra asciende hasta un 44,6%, siendo el 5º país en Europa en consumo (Plan Estratégico Nacional, 2014).

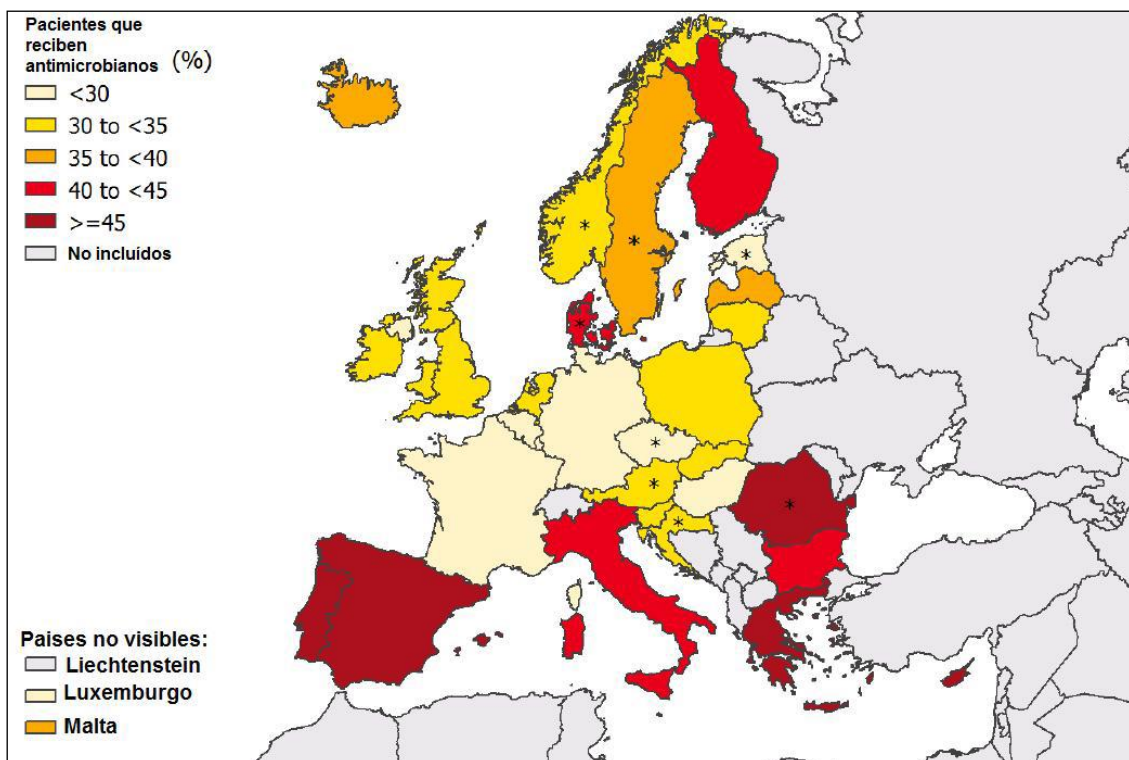


Figura 3: Prevalencia de uso de antibióticos en los hospitales europeos (% de pacientes que recibieron al menos un agente antimicrobiano). Fuente: Plan Estratégico Nacional, 2014.

El incremento del consumo es especialmente significativo en el caso de antimicrobianos de último escalón terapéutico: carbapenémicos, con un aumento aproximado del 40%, y polimixinas (colistina), en torno a un 13% (Van Boeckel, 2014).

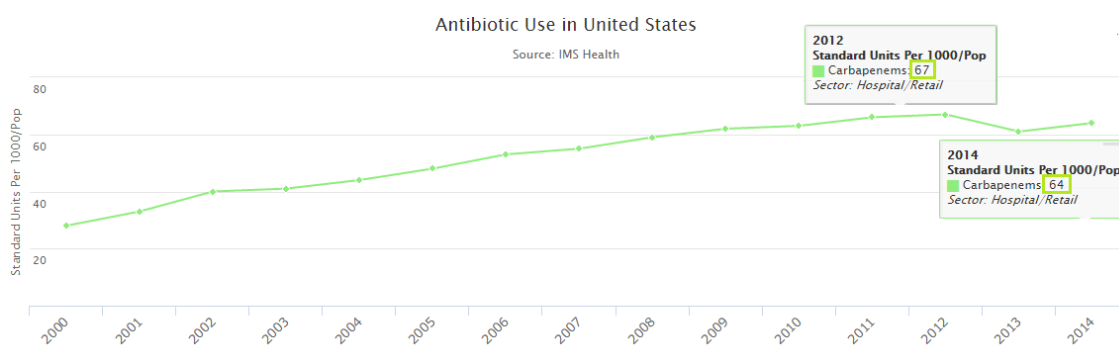


Figura 4: Consumo de carbapenémicos en EEUU. Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. The Surveillance Network (TSN).

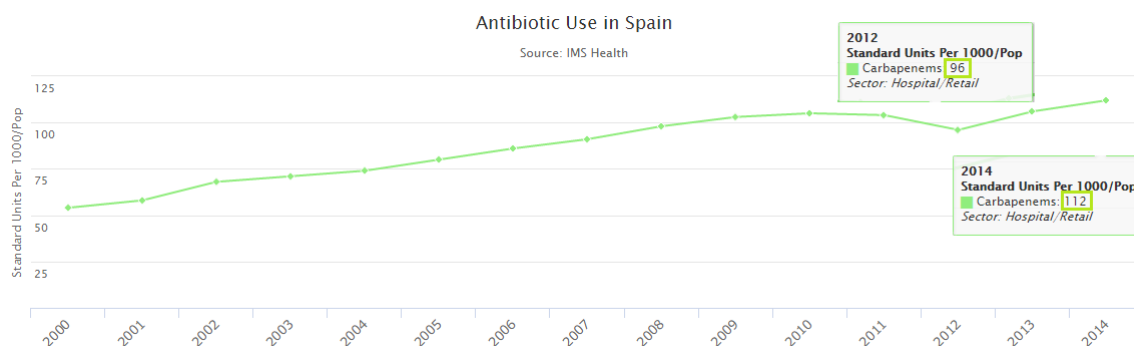


Figura 5: Consumo de carbapenémicos en España.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. European Antimicrobial Resistance Surveillance network (EARS-Net).

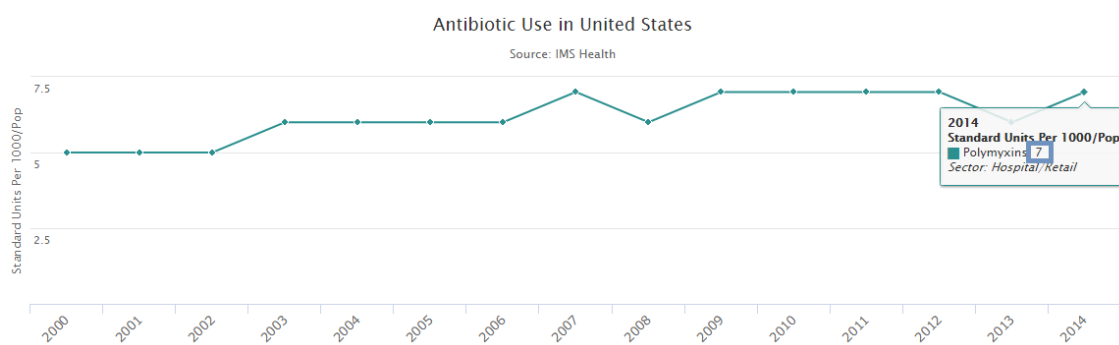


Figura 6: Consumo de polimixinas en EEUU.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. TSN.

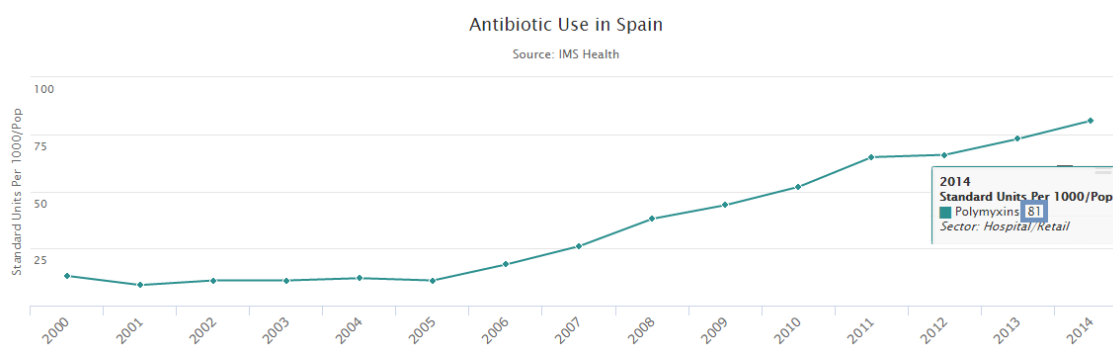


Figura 7: Consumo de polimixinas en España.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. EARS-Net.

Si analizamos los patrones de consumo de antimicrobianos, estos no se guían por la incidencia de enfermedad infecciosa, sino que la presencia de más clínicos supone más facilidad para conseguir una cita médica, y más citas, una mayor prescripción de antibióticos. El aumento de cuatro clínicos por cada 10.000 habitantes supone un aumento del 26% en las prescripciones per cápita (Van Boeckel, 2014). Y el 90% del consumo de antimicrobianos se realiza en Atención Primaria (Palop, 2003).

La otra piedra angular en la situación actual de los antimicrobianos es su uso óptimo, utilizado como marcador del impacto evitable sobre la resistencia a antimicrobianos (Dellit, 2007). La literatura recoge que hasta el 50% de los antibióticos se usan de forma inapropiada o inadecuada (Gerding, 2001; Badía-Pérez, 2016), siendo esto un factor de riesgo para el fracaso del tratamiento y para la selección y propagación de microorganismos resistentes. Los errores más frecuentes son:

- ❖ Empleo de antimicrobianos para infecciones no producidas por bacterias. En EEUU el 71% de las bronquitis agudas entre 1996 y 2010 se trataron con antibióticos (Barnett, 2014).
- ❖ Tratamiento para cultivos que reflejan colonización o contaminación.
- ❖ Administración de antibioterapia de amplio espectro en casos donde los fármacos de menor espectro serían igual de efectivos.
- ❖ Uso de dosis y duración inadecuadas.

El uso inapropiado de los antibióticos asocia como daños colaterales la emergencia de la resistencia antimicrobiana y el aumento de infecciones nosocomiales, de morbilidad y de costes (Cosgrove, 2003; Membrilla-Fernández, 2014).

Esta actitud es consecuencia de la escasa utilización de información microbiológica, de la falta de sensibilidad hacia el aumento de la resistencia

antimicrobiana, de la sensación de seguridad provocada por la prescripción y de la amplia oferta de antimicrobianos y la deficiente formación continuada en antibioterapia. En determinadas especialidades el núcleo de formación continuada no son las enfermedades infecciosas, lo que hace que sea difícil integrar conocimientos (Cobo-Reinoso, 2002). En el caso de los cirujanos, muchos de los programas de entrenamiento no incorporan conocimientos sobre antibioterapia (Çakmakçi, 2015).

2.3.2.- EN RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El impacto sobre la sociedad de los antibióticos es una característica que los hace únicos frente a otro tipo de fármacos. Es fundamental concienciar sobre la amenaza que supone la resistencia antimicrobiana con una visión social y ecológica: los antibióticos se deben percibir como un bien preciado y finito.

La resistencia antimicrobiana es responsable:

- ❖ En EEUU, de más de 2.000.000 de infecciones y 23.000 muertes al año, con un coste directo de 2.000 millones de dólares (Gelband, 2015).
- ❖ En Europa, de 25.000 muertes anuales y 1.500 millones de euros en costes sanitarios y pérdida de productividad (Comunicación de la Comisión Europea al Parlamento Europeo y al Consejo Europeo, 2011).

No deja de sorprender que esta última cifra no ocupe titulares en medios de comunicación ni centre la agenda de la política sanitaria, lo que contribuye a

que el ciudadano de a pie tenga un desconocimiento de la alerta actual sobre la resistencia antimicrobiana. No ocurre esto con los accidentes de tráfico, donde las últimas estadísticas revelan datos de proporción similar, con 26.000 personas fallecidas en 2015 en accidentes de tráfico en las carreteras europeas. La exposición pública de la siniestralidad en carretera es uno de los puntos clave para concienciar a la población y para hacerlos partícipes (Dirección General de Tráfico, 2016).

En abril de 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que *“la resistencia antimicrobiana es una amenaza para los logros de la medicina moderna”* y lanzó la idea de *“la era-post-antibiótica como una posibilidad real para el siglo XXI”*.

La alerta actual es de tal calibre que hasta el Foro Económico Mundial, en su reporte anual de 2015, situó a la propagación de las enfermedades infecciosas en la segunda posición en términos de impacto.

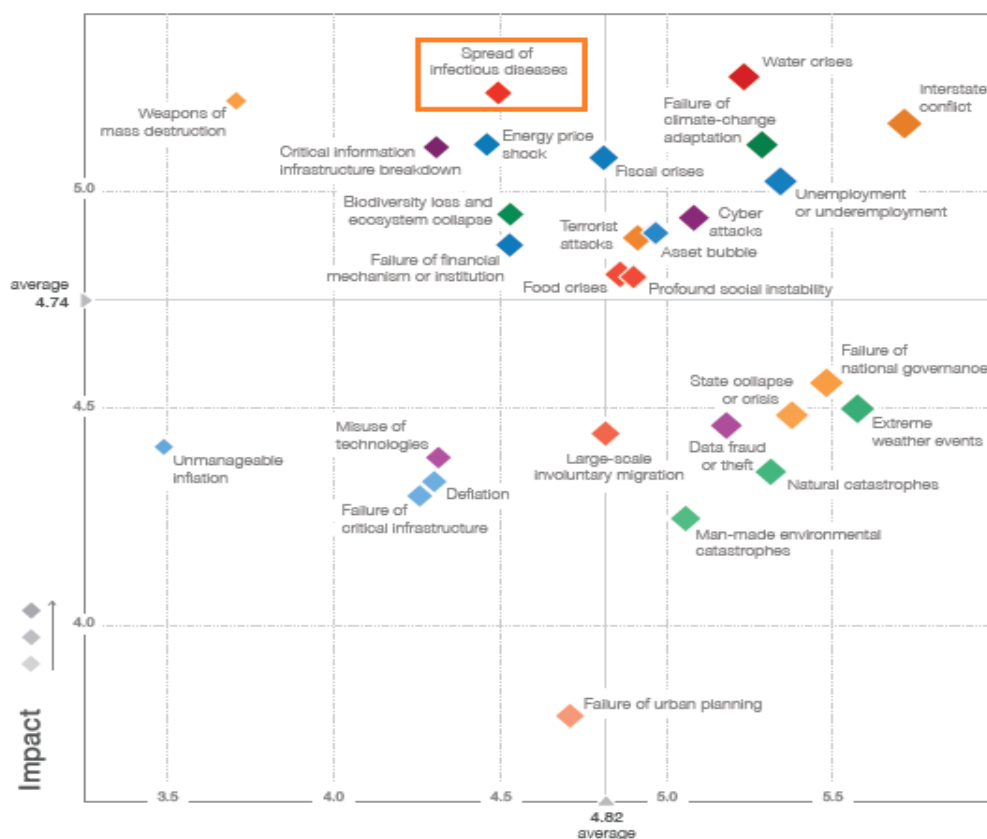


Figura 8: Global Risks report 2015, 10th Edition. World Economic Forum.

Existen microorganismos donde los problemas de resistencia son de mayor relevancia. Con el acrónimo ESKAPE, se alude a los gérmenes que “escapan” a los efectos de los antimicrobianos actuales (Rice, 2008; Baucher, 2009; Bartlett, 2011):

- *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) resistente a vancomicina.
- *SAMR*.
- *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*).
- *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*).
- *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).
- *Enterobacter spp.*

La relevancia de los tres últimos se centra en la producción de BLEE y la resistencia a carbapenémicos.

2.3.2.1.- *E. faecium* resistente a vancomicina

La resistencia a glicopéptidos del género *Enterococcus* puede tener tres fenotipos:

- VanA, con resistencia inducible a vancomicina y teicoplanina.
- VanB, niveles variables de resistencia a vancomicina y susceptibilidad a teicoplanina.
- VanC, con resistencia intrínseca a vancomicina pero buena respuesta a teicoplanina. Típica de otras especies de *Enterococcus*, como *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens*.

De forma más reciente se han descrito tres fenotipos más: VanD, VanE y VanG, todos adquiridos. El primero se caracteriza por resistencia moderada a

vancomicina y baja a teicoplanina, mientras que los otros dos, por resistencia de bajo nivel a vancomicina y sensibilidad a teicoplanina.

Se ha documentado una creciente resistencia a vancomicina, en torno al 60% (Wisplinghoff, 2004), con escasez de datos significativos con respecto a linezolid, daptomicina o tigeciclina.

2.3.2.2.- SAMR

Supuso el principal problema de resistencia a antimicrobianos a finales del siglo XX.

Se ha objetivado un descenso en los últimos 8 años en Europa y en EEUU, del 22% al 18% y del 53% al 44%, respectivamente. En cambio, en países como Australia, India o Chile, su papel en la patología infecciosa se ha incrementado (Gelband, 2015).

Actualmente existe la posibilidad de uso de linezolid y tedizolina por vía oral para poder realizar tratamiento secuencial.

2.3.2.3.- A. baumannii

Es un emblema a la hora de hablar de la falta de correspondencia entre las necesidades médicas no satisfechas y la falta de investigación y desarrollo.

La resistencia a carbapenémicos de esta especie es una de las alertas actuales, ya que supone un aumento de mortalidad (26-68%), de morbilidad y de estancia en UCI (Muñoz-price, 2008; Pérez, 2007; Maragakis, 2008).

En el año 2000 en los hospitales españoles, el 40% de las cepas de esta especie mostraban resistencia. En el año 2010 la cifra se había multiplicado, siendo el 86% multirresistentes y el 2% panresistentes (Plan Estratégico Nacional, 2014).

En EEUU la cifra se sitúa por encima del 40% en el año 2012.

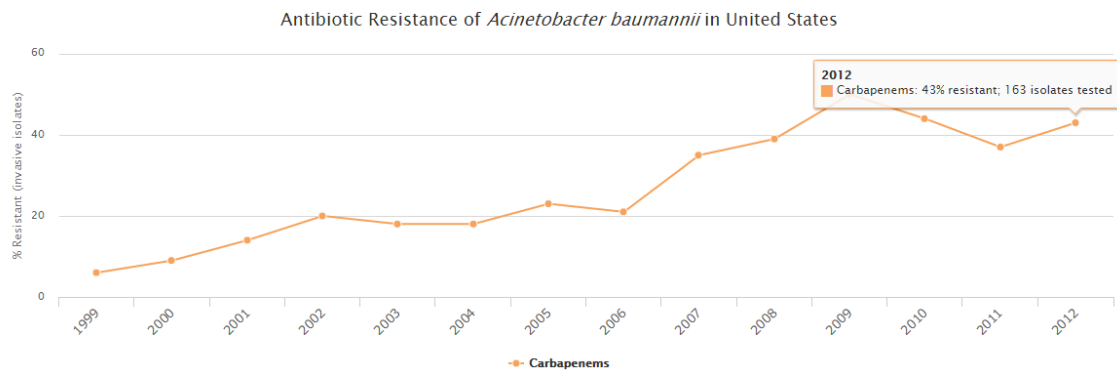


Figura 9: Resistencia a carbapenémicos de *A. baumannii* en EEUU.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. EEUU: TSN.

2.3.2.4.- BLEE

Las BLEE son una familia de enzimas producidas por bacterias Gram negativas que confieren resistencia a la mayoría de antibióticos betalactámicos, incluyendo las cefalosporinas de tercera generación y los monobactámicos. Por lo general, los carbapenémicos son su tratamiento de elección (Gelband, 2015; Muñoz-Price, 2016).

Se hallaron por primera vez en 1984 en Francia y en 1988 en EEUU (Muñoz-Price, 2016). Actualmente se encuentran distribuidas por todo el mundo, con mayor frecuencia en el ambiente hospitalario, pero su importancia varía según la geografía:

- En EEUU, en 2012, según la siguiente distribución: *K. pneumoniae* 16%, *E. coli* 11,9%, *K. oxytoca* 10%, *P. mirabilis* 4,8% (Castanheira, 2014).
- En Asia, Oriente Medio y Latinoamérica la prevalencia aumenta. En Argentina 60% en *K. pneumoniae*, México 48% en *E. coli* (Gales, 2012; Sader, 2014).

Las infecciones por microorganismos productores de BLEE se asocian con mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria, mayor gasto y menor tasa de respuesta clínica y microbiológica (Meyer, 1993; Paterson, 2001; Lautenbach, 2001; Tumbarello, 2006; Schwaber, 2006; Schwaber, 2007).

El Instituto Normativo de Laboratorio Clínico (Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI) recomienda el screening de BLEE en cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *P. mirabilis*, por el riesgo de diseminación que asocian.

La prevalencia actual de portadores de BLEE en pacientes hospitalizados se sitúa en torno al 8% en la literatura internacional y su identificación es relevante para poder implantar medidas de control de infección y de selección de antibioterapia empírica en caso de infecciones nosocomiales (Platteel, 2015). Los factores de riesgo más destacados son haber sido portador previo de BLEE, haber tenido un ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, proceder de un centro sociosanitario y haber recibido tratamiento antibiótico previo en los últimos 3 meses (Guirao, 2009).

2.3.2.5.- Carbapenemasas

Son betalactamasas cuya función es hidrolizar carbapenémicos, lo que confiere resistencia a antibióticos de amplio espectro. Existen tres tipos fundamentales (Oteo, 2014; Quale, 2016):

- Clase A: enzimas tipo KPC.
- Clase B: metalo-betalactamasas (VIM, IMP, NDM).
- Clase D: donde OXA-48 ha adquirido un papel destacado en los últimos años.

Entre los factores de riesgo encontramos administración previa de carbapenémicos, presente entre un 15 y un 75% de los casos aunque no es factor esencial, diabetes mellitus (DM), enfermedad maligna, trasplante, ventilación mecánica, presencia de catéteres venosos o urinarios y enfermedad grave (Quale, 2016).

En EEUU, el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ha reportado un aumento del 1% al 4% de *Enterobacterias* resistentes a carbapenémicos entre 2001 y 2011, siendo mayor el aumento en *K. pneumoniae* del 2% al 10% (CDC 2013). En 2012, casi el 11% de las cepas de *K. pneumoniae* y el 2% de las de *E. coli* eran resistentes a carbapenémicos (Gelband, 2015).

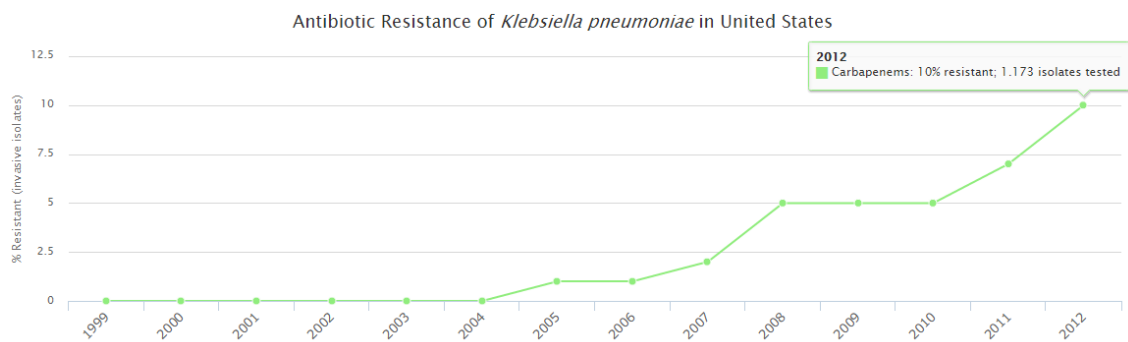


Figura 10: Resistencia a carbapenémicos de *K. pneumoniae* en EEUU.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. TSN.

En India la cifra de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos en 2014 era cercana al 50%. Actualmente, en Europa, se sitúa por debajo del 10% en *K. pneumoniae* y en el 1% en *E. coli*, pero cinco de los países miembros de la UE han documentado un aumento de sus cifras a partir de 2013, entre ellos España (Gelband, 2015).

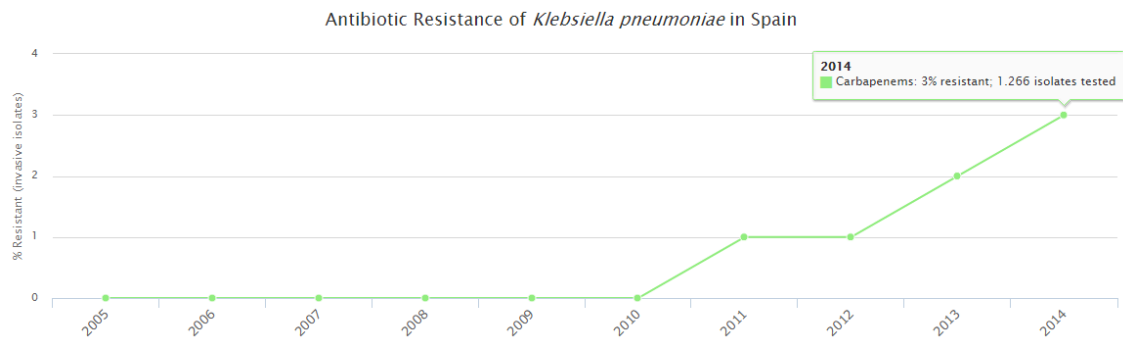


Figura 11: Resistencia a carbapenémicos de *K. pneumoniae* en España.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. EARS-Net.

En España, la primera descripción de carbapenemasa se produjo en 2005 y el primer caso de OXA-48, en 2009. Ya, en 2012, se hallaron 237 cepas de *Enterobacterias* resistentes a carbapenémicos (Oteo, 2013). En 2015 se publicó un brote ocurrido en el Hospital Universitario de Getafe de *Enterobacterias* OXA-48 (Arana, 2015).

Pero la principal alarma sobre la resistencia a carbapenémicos se centra en *P. aeruginosa*, con cifras por encima del 20% en EEUU y en España en 2012 y 2014, respectivamente.

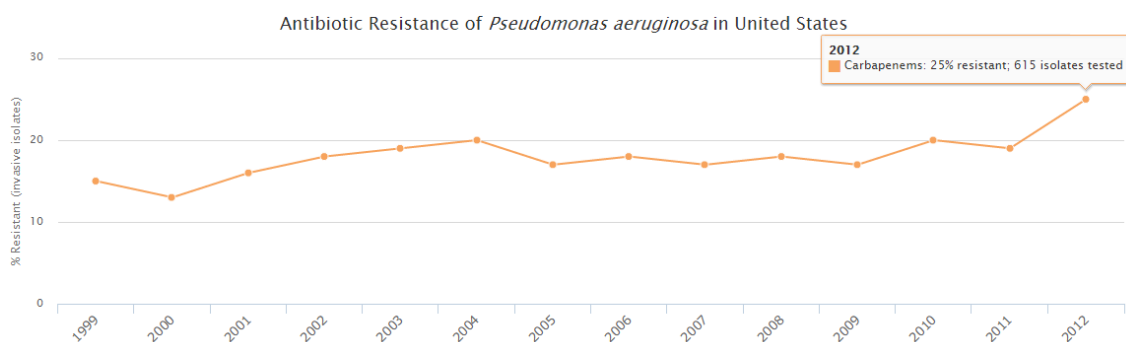


Figura 12: Resistencia a carbapenémicos de *P. aeruginosa* en EEUU.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. TSN.

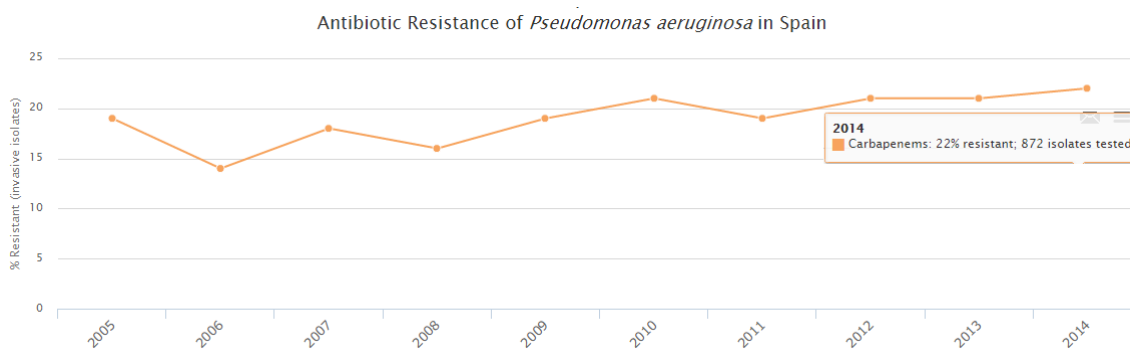


Figura 13: Resistencia a carbapenémicos de *P. aeruginosa* en España.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. EARS-Net.

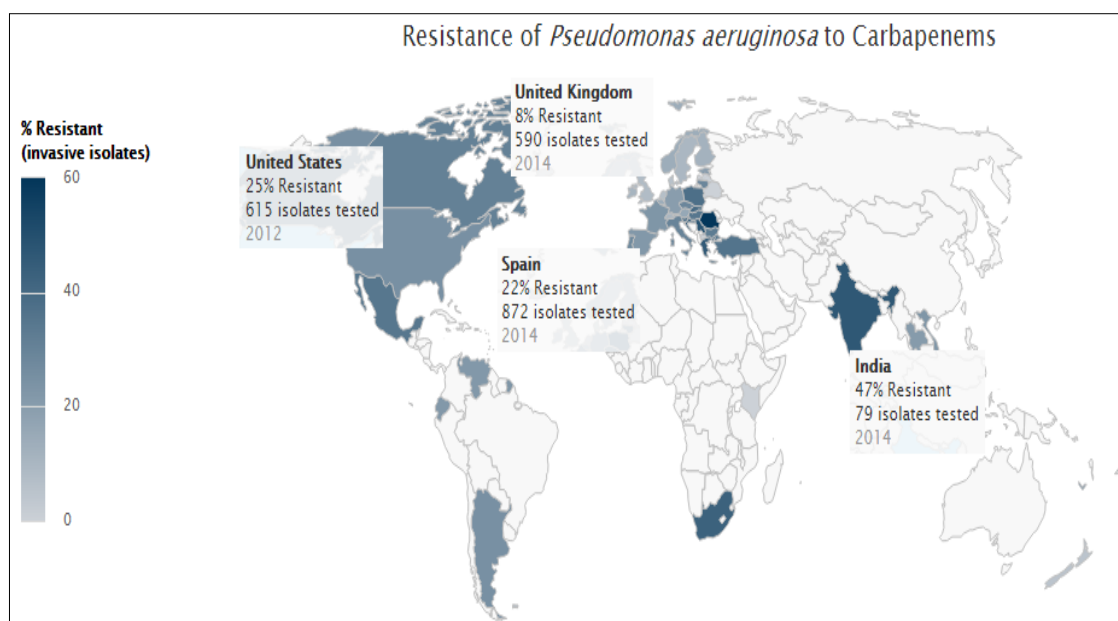


Figura 14: Mapa de resistencia a carbapenémicos de *P. aeruginosa*.

Fuente: <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. EEUU: TSN. España, Reino Unido: EARS-Net. India: SRL Diagnostics.

Las carbapenemasas se han convertido en un problema clínico y de salud pública, por su alta velocidad de diseminación intra e interhospitalaria, por el riesgo de convertirse en enfermedades clínicamente incontrolables y por el aumento de los costes asociados. Suponen un reto en el diagnóstico y tratamiento y en el control de la infección y diseminación y nos acercan al

desafío de la “resistencia extrema” de los BGN (Oteo, 2014), que puede poner en riesgo los logros de la medicina moderna. Ya está documentado el aislamiento de una enterobacteria productora de carbapenemasa-NDM resistente a todos los antibióticos disponibles, causante de la muerte de una paciente de 70 años en EEUU que había residido previamente en India de forma prolongada (Chen, 2017). Este hecho también se ha recogido en los medios de comunicación no especializados, con un titular tan alarmante como *“Una Mujer muere en EEUU por una bacteria resistente a todo”* (El País, 16 enero 2017).

El tratamiento óptimo en caso de presencia de carbapenemasas no existe y las opciones son limitadas. La terapia combinada con más de un agente se relaciona con menor mortalidad, 30'2% vs 38'4%, siendo mayor la diferencia si existe bacteriemia, 32% vs 51'3% (Tumbarello, 2015). Una opción de terapia sería combinar colistina con tigeciclina y una perfusión de meropenem, que puede ofrecer una ventaja en supervivencia (Sbrana, 2013).

2.3.3.- EN CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA

Las infecciones intraabdominales (IIA) tienen cada vez más relevancia por su frecuencia y su gravedad, representando la segunda causa de muerte en UCI (Brun-Buisson, 1995; Solomkin, 2010). Su mortalidad puede oscilar desde un 5% hasta un 50%, en función del origen, y superar el 80% si ocasionan fallo multiorgánico (FMO) (Farthmann, 1998; Anaya, 2003).

Su clasificación se puede realizar desde distintas perspectivas: mono o polimicrobiana según la microbiología implicada; comunitaria o nosocomial según el origen adquirido o no de la infección; primaria, secundaria o terciaria según el foco de la infección. La peritonitis terciaria se define como IIA persistente o recurrente a pesar del control del foco y en su presencia suelen

estar implicados la resistencia antimicrobiana, la concentración subóptima de antibiótico y/o el fallo del control del foco (Solomkin, 2010).

A menudo, en cirugía los patrones de prescripción de antibióticos no se adhieren a las prácticas basadas en la evidencia. Con demasiada frecuencia, se entra en la espiral de tratamiento empírico, a menudo sin toma previa de cultivos, y se abusa de los antibióticos, prescribiendo los antibióticos más tiempo de lo necesario y/o utilizando los de amplio espectro cuando un agente con menor espectro sería suficiente (Leeds, 2016). Las IIA son complejas y los cirujanos deben estar en primer plano en su tratamiento, por lo que educarles y enseñarles para que cambien actitudes que afectan al hábito de prescripción es crucial para mejorar el uso de antibióticos (Sartelli, 2016a).

Las piezas clave para el manejo de la IIA son el control del foco y la elección de la antibioterapia empírica.

A la hora de escoger un antibiótico debemos tener en cuenta los presumibles microorganismos implicados, la probabilidad de resistencia antimicrobiana, la severidad y el origen de la infección, la penetración en foco del antibiótico y sus efectos adversos (Sartelli, 2016a). El conocimiento de la epidemiología local es crucial para identificar los microorganismos más frecuentes y conocer sus tasas de resistencia. La microbiología habitual de las IIA incluye *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (Cantón, 2011; Hawser, 2015). Además, debemos identificar los factores de riesgo asociados con la presencia de *E. faecium*, *Candida spp* y BGN productores de BLEE (Badía-Perez, 2016). La implicación en IIA de bacterias resistentes empeora el pronóstico del paciente y aumenta la mortalidad (Guirao, 2009).

Los factores de riesgo de mala de evolución en IIA son:

- Tratamiento inapropiado/inadecuado: se ha relacionado con mayor morbilidad, tasa de reintervención y mortalidad (Membrilla-Fernández, 2014).
- Gravedad de la infección: importancia del impacto que puede provocar la infección en el paciente: sepsis, shock o FMO.

- Comorbilidades del paciente: inmunosupresión, DM, insuficiencia renal crónica, EPOC, cirrosis, malnutrición.
- Edad mayor de 65 años. Existe controversia sobre si la edad por sí sola debe ser considerado como factor de riesgo, o si debemos sustituirlo por “anciano frágil”.
- Tipo de infección: peritonitis fecaloidea o con control difícil del foco.

Una vez hecha la selección del antimicrobiano, la decisión se debe enfocar al momento de inicio del tratamiento y a la duración del mismo. El tratamiento empírico requiere una reevaluación diaria del mismo y valoración del desescalado cuando se obtengan los resultados de los estudios microbiológicos o según la evolución del paciente.

El inicio precoz de la antibioterapia se ha relacionado de forma directa con el pronóstico de la IIA: el inicio en la primera hora asocia una supervivencia del 79,9%, y por cada hora de retraso entre las 2 y 6 horas siguientes, la probabilidad de sobrevida del paciente disminuye un 7,6% (Kumar, 2006).

La controversia actual en el manejo de la infección IIA se sitúa en la duración de los tratamientos, tendiendo en la actualidad a acortarla, con la posibilidad de emplear parámetros analíticos, como proteína C reactiva (PCR) o procalcitonina, para suspenderlos (Badía-Perez, 2016).

2.4.- CONCIENCIA DEL PROBLEMA A ESCALA INTERNACIONAL Y NACIONAL

El desarrollo de resistencia a los antimicrobianos y la escasa alternativa a la hora del tratamiento son un reto en la actualidad. La gravedad a nivel mundial de este problema ha llevado a numerosos organismos internacionales y nacionales a tomar conciencia de la situación.

Es necesario un planteamiento global y cabe destacar que el éxito de las medidas que se planteen depende, en gran parte, de la colaboración y el esfuerzo multidisciplinar a nivel local, nacional e internacional.

2.4.1.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

La primera vez que la Asamblea General de la OMS habló sobre resistencia antimicrobiana fue en mayo de 2014, donde se instó a la realización de un plan de acción.

Desde entonces, ha actuado como líder mundial en esta lucha. En su web se recogen datos de información general sobre el tema, infografías y demás documentos sobre el trabajo de esta organización al respecto.

En la 68ª Asamblea Mundial de la Salud, celebrada en mayo de 2015, se adoptó un plan de acción mundial para la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Su objetivo es garantizar la continuidad de la prevención y el tratamiento satisfactorio de las enfermedades infecciosas con fármacos que sean eficaces y seguros y que se usen de modo responsable (WHO, 2015).

Establece cinco objetivos estratégicos:

- I. Mejorar la concienciación y la comprensión sobre la resistencia a los antimicrobianos, haciendo que sea clave de bóveda en la formación, entrenamiento, certificación y formación continuada.
- II. Reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación mediante el desarrollo de redes nacionales de vigilancia.
- III. Reducir la incidencia de las infecciones mediante saneamiento, higiene y medidas de prevención.
- IV. Utilizar de forma óptima los agentes antimicrobianos mediante programas de optimización de antibióticos.
- V. Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

En el documento destaca la necesidad de un enfoque eficaz y de la coordinación entre numerosos sectores y actores internacionales, que incluyen la medicina humana y veterinaria, la agricultura, la economía, el medio ambiente y unos consumidores bien informados. En la Asamblea se instaba a los Estados Miembros a poner en práctica las acciones propuestas, adaptándolas a las prioridades y contextos nacionales, y a disponer de planes de acción nacionales multisectoriales para la Asamblea Mundial de 2017.

También ha surgido la iniciativa “Semana Mundial de Concienciación sobre los Antibióticos”, iniciada en Noviembre de 2015, celebrada de forma anual. Su lema es “Antibióticos: manéjalos con cuidado” y pretende que los individuos, los gobiernos y los profesionales sanitarios y de la agricultura tomen conciencia de la situación y parte en la lucha frente al problema. En el acto de 2016, la alerta se centró en la *K. pneumoniae* y la creciente resistencia de este microorganismo.

2.4.2.- ORGANIZACIÓN DE NACIONES UNIDAS (ONU)

El 21 de septiembre de 2016 la Asamblea General de la ONU se reunió en Nueva York con motivo de la resistencia antimicrobiana. Fue la cuarta vez que lo hizo por un motivo de índole sanitario, tras las enfermedades no transmisibles, el VIH y el virus del Ébola.

Los Jefes de Estado y Gobierno y los representantes de los Estados y Gobiernos allí reunidos se comprometieron a adoptar una estrategia coordinada y de amplio alcance para abordar el problema (ONU, 2016).

Se confirmó el compromiso de los países miembros para desarrollar planes nacionales de acción contra la resistencia bacteriana, basados en el Plan de Acción Mundial de la OMS, en colaboración con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE).

El presidente de la Asamblea, Peter Thomson, dijo:

“La resistencia a antibióticos amenaza la consecución de los objetivos del desarrollo sostenible y requiere una respuesta global. Ningún país puede abordar este problema por sí solo”.

La Directora General de la OMS, Margaret Chan, señaló:

“La resistencia a antimicrobianos supone una amenaza fundamental para la salud humana, el desarrollo y la seguridad. Los compromisos asumidos hoy deben traducirse en medidas inmediatas y eficaces para salvar vidas en sectores de salud humana, animal y ambiental”.

2.4.3.- TRANSATLANTIC TASKFORCE ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE (TATFAR): Grupo transatlántico de trabajo sobre la resistencia antimicrobiana.

La TATFAR es una organización trasatlántica creada en 2009, con el aval del Presidente de EEUU (Barack Obama), el presidente de turno del Consejo Europeo (el Primer Ministro Sueco en ese momento, Fredrik Reinfeldt) y el Presidente de la Comisión Europea (Durao Barroso).

Su principal objetivo es mejorar la colaboración entre EEUU y la UE en área claves como:

- ✓ El uso óptimo de antimicrobianos en veterinaria y medicina.
- ✓ La prevención de la salud y de las infecciones por microorganismos multirresistentes.
- ✓ Las estrategias para mejorar la producción de nuevos antibióticos.

Para el cumplimiento de estos objetivos, en septiembre de 2011 se plantearon diecisiete recomendaciones. En 2014 publicaron un nuevo documento para la ampliación de las estrategias iniciales (TATFAR, 2014).

2.4.4.- NATIONAL ACTION PLAN FOR COMBATING ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA (EEUU, March 2015. The White House): Plan de acción nacional para combatir la resistencia a antimicrobianos.

En septiembre de 2014, el presidente de EEUU, Barack Obama, emitió una Orden Ejecutiva, en conjunción con la Estrategia Nacional de Lucha contra las bacterias resistentes a antibióticos. En ella se solicitaba la creación de un grupo de trabajo para crear un Plan de Acción que estableciera etapas para alcanzar las metas y objetivos de la Estrategia Nacional y proporcionase un mapa para guiar a EEUU en este reto.

En respuesta a esta Orden, se desarrolló el plan de acción nacional estadounidense, estructurado en torno a cinco objetivos (White House, 2014):

- I. Enlentecer la emergencia que supone la resistencia bacteriana y prevenir la propagación de infecciones resistentes.
- II. Fortalecer los esfuerzos nacionales del sistema de salud para combatir la resistencia.
- III. Promover el desarrollo y el uso de test de diagnóstico rápido para identificar y caracterizar la resistencia.
- IV. Acelerar la investigación básica y aplicada y el desarrollo de nuevos antibióticos, tratamientos y vacunas.
- V. Mejorar la colaboración internacional para la prevención, vigilancia, control e investigación en resistencia antibiótica.

Dentro del primer objetivo se recomienda reforzar los programas de optimización de antibióticos en pacientes hospitalizados, mediante la expansión de programas ya existentes o creando unos nuevos, y monitorizando su progresión y eficacia. Plantea que se debe lograr en tres años que todos los hospitales de agudos cuenten con este tipo de programas.

2.4.5.- COMISIÓN EUROPEA: Plan de acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas 2011-2015. Comunicación de la Comisión Europea al Parlamento y al Consejo Europeo.

El Consejo y el Parlamento Europeo reconocieron ya en 2008 la resistencia antimicrobiana como un problema, donde la cooperación de los Estados Miembros y los incentivos innovadores para antibióticos eficaces eran puntos clave en la lucha.

En 2011 la Comisión Europea propuso un plan de acción quinquenal para la lucha contra las resistencias bacterianas basado en doce acciones clave (Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo, 2011):

- I. Reforzar la promoción del uso apropiado de los antibióticos en todos los Estados miembros.
- II. Reforzar el marco regulador de los medicamentos veterinarios y los piensos medicamentosos.
- III. Hacer recomendaciones sobre el uso responsable de los antibióticos en veterinaria.
- IV. Reforzar la prevención y el control de infecciones en centros sanitarios.
- V. Introducir la nueva legislación de sanidad animal, que se centrará en la prevención y el control de las infecciones en los animales.
- VI. Fomentar esfuerzos graduales de investigación y desarrollo colaborativos para que los pacientes dispongan de nuevos antibióticos.
- VII. Apoyar los esfuerzos para analizar la necesidad de nuevos antibióticos en veterinaria.

- VIII. Establecer y reforzar los compromisos multilaterales y bilaterales para la prevención y el control de las resistencias bacterianas en todos los sectores.
- IX. Reforzar los sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas y del consumo de antibióticos en medicina.
- X. Reforzar los sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas y de la administración de antibióticos en veterinaria.
- XI. Reforzar y coordinar los esfuerzos de investigación.
- XII. Realizar encuestas e investigaciones comparativas de la eficacia.

2.4.6.- PLAN ESTRATÉGICO Y DE ACCIÓN PARA REDUCIR EL RIESGO DE SELECCIÓN Y DISEMINACIÓN DE RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2014-2018)

Para dar cumplimiento a la Comunicación de la Comisión Europea, el Ministerio de Sanidad en 2012 creó un grupo coordinador que elaboró un Plan Estratégico Nacional. Las líneas estratégicas y las acciones propuestas se desarrollaron considerando que la selección y diseminación de la resistencia antimicrobiana son un problema complejo y multifactorial (Plan Estratégico Nacional, 2014).

Tiene seis líneas estratégicas, comunes para la sanidad humana y veterinaria, subdivididas en medidas y acciones concretas:

- I. Vigilar el consumo de antibióticos y la resistencia.
- II. Controlar las resistencias bacterianas.
- III. Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento.
- IV. Definir las prioridades en materia de investigación.
- V. Formación e información a los profesionales sanitarios.
- VI. Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población.

2.5.- ESTRATEGIAS CONTRA LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El Plan de Acción Mundial contra la resistencia antimicrobiana de la OMS sirve de documento de consenso para guiar las directrices necesarias en la lucha contra la resistencia.

Como punto de partida es clave entender qué significa la resistencia antimicrobiana y qué consecuencias tiene para poder hacerle frente. Por eso, el Plan de la OMS recoge como primer objetivo estratégico “mejorar el conocimiento y la comprensión sobre la resistencia antimicrobiana a través de la comunicación, la educación y la formación”. Esto debe realizarse en la sociedad, en los líderes políticos y en los especialistas médicos, y debe aplicarse tanto a la medicina humana como a la veterinaria, la agricultura y la investigación.

Es de especial relevancia que la información llegue al ciudadano de a pie ya que los datos alarman. En un Barómetro Europeo sobre antibióticos y resistencia publicado en junio de 2016, el 48% de los españoles dijeron que los antibióticos matan virus y el 45% que eran útiles en el tratamiento de la gripe, frente al 43% y al 36% respectivamente en el resto de Europa. El 85% de los encuestados en España sabían que un mal uso de los antimicrobianos hace que pierdan efectividad y sólo el 23% reconocían haber recibido información sobre el tema en el último año, en la mitad de los casos proveniente de un médico (Special Eurobarometer 445, 2016).

Una vez comprendido el alcance del problema, los esfuerzos para combatir la resistencia antimicrobiana requieren conocer y medir la situación en términos de resistencia antimicrobiana mediante la creación de programas de vigilancia, otro de los objetivos estratégicos del Plan de la OMS.

Posteriormente, la energía y la voluntad de actuación se deben dirigir, de forma global, hacia las siguientes líneas de actuación (Paño-Pardo, 2013):

- Descubrimiento y aprobación de nuevos antibióticos.
- Medidas de prevención y control de la infección para minimizar la propagación de la resistencia.
- Optimización del uso de los antimicrobianos.

La solución a este problema requiere una organización global con autoridad, liderazgo y recursos para supervisar la colaboración entre sectores de seguridad, de sanidad, económicos y de desarrollo.

2.5.1.- DESARROLLO DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS

El Plan de Acción Mundial de la OMS recoge como objetivo estratégico “aumentar la inversión en nuevos medicamentos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones”. Establece como medida de eficacia el grado de aumento de la inversión sostenible en la capacidad de todos los países para hacer frente a la resistencia a antimicrobianos.

La necesidad de desarrollo de nuevos antimicrobianos se basa en tres argumentos fundamentales:

- ✓ La introducción de nuevos antibióticos se ha reducido al mínimo.
- ✓ Los antibióticos son menos rentables que otros fármacos.
- ✓ Los nuevos antibióticos deben reservarse para infecciones resistentes y su uso inicial no puede ser masivo.

El Plan Nacional de Obama tiene como una de sus metas “acelerar la investigación para el desarrollo de nuevos antibióticos, otros productos terapéuticos, vacunas y diagnósticos”, mediante las siguientes acciones:

- ❖ Llevar a cabo investigaciones para mejorar la comprensión de los factores ambientales que facilitan el desarrollo de resistencia y la propagación de genes de resistencia, comunes a animales y humanos.
- ❖ Aumentar la investigación centrada en la comprensión de la naturaleza de las comunidades microbianas, cómo los antibióticos les afectan y la forma en que se puede prevenir la enfermedad.
- ❖ Intensificar la investigación y el desarrollo de nuevas terapias y vacunas, y la nueva combinación de terapias para el tratamiento de infecciones bacterianas.
- ❖ Desarrollar terapias no tradicionales y estrategias innovadoras para minimizar los brotes causados por bacterias resistentes en poblaciones humanas y animales.
- ❖ Ampliar los esfuerzos en curso para proporcionar datos y materiales clave para apoyar el desarrollo de los antibacterianos.

Siguiendo esta directriz, desde la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America, IDSA) se puso en marcha una iniciativa denominada 10x20, que pretende alcanzar el desarrollo de 10 nuevos antibióticos sistémicos que sean seguros y efectivos en 2020 (IDSA, 2010).

2.5.2.- MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFECCIÓN

“Reducir la incidencia de infección a través de un saneamiento efectivo, higiene y medidas de prevención de la infección” aparece como tercer objetivo del Plan de Acción Mundial de la OMS.

Como medida de eficacia plantea la extensión de la reducción de la prevalencia de enfermedades prevenibles, y en particular la incidencia de infecciones por microorganismos resistentes en los centros sanitarios.

A nivel hospitalario es crucial la prevención de las infecciones nosocomiales, poniendo el foco en las más frecuentes: infección del tracto urinario, infección del sitio quirúrgico (ISQ), bacteriemia y neumonía (Burke, 2003).

La identificación de los factores de riesgo asociados a infecciones nosocomiales permite eludir aquellos que se pueden modificar y facilita el desarrollo de intervenciones dirigidas. El desarrollo de nuevas guías internacionales sobre lavado de manos (Boyce, 2002) contribuye a la mejora en este ámbito.

De forma similar al “*Proyecto Bacteriemia Zero*” en las bacteriemias asociadas a catéteres venosos centrales en UCI, con el objetivo de mejorar la calidad asistencial y la seguridad de los pacientes quirúrgicos, ha surgido el proyecto “*IQZ: Infección Quirúrgica Zero*”, iniciativa de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud e Higiene (SEMPH) bajo el amparo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad que arrancará en 2017 (IQZ, 2016).

El programa se basa en la aplicación de cinco medidas para la prevención de la ISQ:

- ✓ Adecuación de la profilaxis antibiótica
- ✓ Antisepsia de la piel con solución alcohólica

- ✓ Eliminación correcta del vello
- ✓ Mantenimiento de la normotermia
- ✓ Mantenimiento de la normoglucemia.

Se ha estimado que, si el proyecto se aplicase de forma íntegra en todos los hospitales de la red sanitaria española, con un 20% de efectividad preventiva, el Sistema Nacional de Salud podría ahorrar más de 500 millones de euros

Los mecanismos de control de infección hospitalario son de importancia crítica en los pacientes portadores de BLEE, debido a la rápida propagación de estas cepas.

2.5.3.- USO ÓPTIMO DE ANTIMICROBIANOS

Aunque el problema de la resistencia a antibióticos es multifactorial, el uso de antibióticos es el factor más susceptible para una intervención directa. Por tanto el foco se sitúa de forma justificable en la relación entre el uso de antibióticos y el desarrollo de resistencias.

Como cuarto objetivo del Plan de la OMS encontramos “optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal”. Cabe subrayar que las medidas deben ir dirigidas al uso en humanos, pero también en agricultura, ganadería e investigación.

El uso óptimo de antibióticos es pieza clave para mantener la ecología bacteriana y evitar la emergencia de las resistencias. Es relevante para el paciente, las instituciones y la sociedad; es complicado por los aspectos

logísticos, conocimientos técnicos y tolerancia a la incertidumbre diagnóstica que influyen; y no es espontáneo.

Provocar un cambio es especialmente difícil cuando el objetivo es modificar prácticas enraizadas en el ámbito clínico, ya que incluso cuando están acompañadas de evidencia, la aceptación por parte del clínico es mínima. Cuando el clínico conoce la dosis, la duración y los efectos adversos, la prescripción de antimicrobianos se convierte en una costumbre y los hábitos y el tiempo son enemigos de los cambios. *“La mente es lenta en desaprender lo que llevó mucho tiempo aprender”* (Séneca).

En el ámbito hospitalario, el conjunto de estrategias realizadas para organizar el tratamiento antimicrobiano se conoce como política antibiótica, y su objetivo debe ser mejorar el uso de antibióticos y los resultados clínicos. La encargada de diseñarla debe ser la Comisión de Infecciones de cada hospital, que debe actuar como órgano asesor de la Dirección Médica y debe entenderse como parte de la Comisión de Calidad (Cisneros, 2014b).

Dentro de la política antibiótica, se encuadran los programas de optimización de antibióticos, que se tratan en un punto aparte, por ser objeto del presente estudio.

2.6- PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Las políticas de conservación de antibióticos se han instaurado como una de las vías en la lucha contra la resistencia antimicrobiana debido al escaso desarrollo de nuevos fármacos y a que el uso de antibióticos es uno de los factores más susceptibles para el cambio.

En este ámbito se encuentran las recomendaciones y estrategias de mejora del uso de antimicrobianos, denominados en inglés como *“Antimicrobial Stewardship Programas”* (Dellit, 2007), que en nuestro ámbito hemos dado en llamar *“Programas de Optimización de Antimicrobianos”* (PROA).

Su meta es realizar un tratamiento antibiótico óptimo, que se define como aquel que cumple la regla de *“las 4D”*: *“right Drug”* (droga adecuada), *“right Dose”* (dosis adecuada), *“right Duration”* (duración adecuada), *“De-escalation”* (desescalado) (Joseph, 2008). Esto consiste en llevar a cabo un tratamiento apropiado, referido a que el microorganismo es sensible al antibiótico seleccionado, y adecuado, referente a dosis, duración, vía de administración, penetración en foco, intervalo de dosis, entre otros. El tratamiento inadecuado en pacientes críticos se asocia con mayor estancia hospitalaria y mayor morbilidad (Kollef, 1999).

Para alcanzar este objetivo, el conocimiento de la microbiología y los patrones de resistencia local es un componente esencial, ya que el árbol de decisión en tratamiento empírico debe tener en cuenta los posibles microorganismos implicados y su probabilidad de resistencia, además de la gravedad y el foco de la infección, los efectos secundarios de los antibióticos y su penetración en el foco (Sartelli, 2016a). La obtención de muestras para estudio microbiológico que permitan el desescalado y tener en cuenta los efectos de la selección, dosis y duración de un tratamiento antibiótico en el desarrollo de resistencias hacen el resto en el tratamiento óptimo.

El foco se ha puesto en las estrategias para la optimización de los antimicrobianos por su relevancia en la práctica clínica diaria, ya que, en la actualidad, hasta un 50% de las prescripciones no son óptimas (Cizman, 2003; Dellit, 2007), debido fundamentalmente a dos motivos:

- ❖ Al uso de antibióticos cuando no es posible el beneficio clínico. En un estudio realizado en 6 hospitales de EEUU entre 2009 y 2010 se tomaban cultivos sólo en el 59% de los pacientes, y a los 5 días de iniciar el tratamiento, en el 66% de los casos no se había realizado ningún cambio, pese a que el 58% tenían cultivos negativos (Braykov, 2014); o
- ❖ Al uso subóptimo por elección, dosis y/o duración (Fridkin, 2014).

En una encuesta internacional, llevada a cabo en 667 hospitales de 67 países, sólo el 52% de los países contaban con una estrategia PROA (Howard, 2015). En España, en uno de los primeros trabajos sobre actividades de mejora de uso de antimicrobianos, sobre una encuesta nacional realizada en 2001, el 40% de los hospitales españoles tenían alguna actividad de monitorización y mejora, y estos estaban concentrados en 4 comunidades autónomas, sobre todo en Cataluña. Todos eran equipos multidisciplinares a tiempo parcial y los carbapenémicos, los antibióticos a monitorizar de forma preferente (Paño-Pardo, 2001).

Tan relevante es el papel de los programas de optimización de antibióticos que a partir de enero de 2017, todos los hospitales que quieran ser acreditados por la Joint Commission, organización sin ánimo de lucro que certifica la calidad de organizaciones y programas de salud en EEUU, tendrán que cumplir el nuevo estándar con respecto a estas prácticas (Leed, 2016).

2.6.1.- DEFINICIÓN Y OBJETIVOS.

Los PROA se definen como un conjunto de intervenciones coordinadas y diseñadas para medir y mejorar el uso apropiado y adecuado de los antimicrobianos, promoviendo la selección, dosificación y duración que produzca los mejores resultados clínicos, con la mínima toxicidad y el menor impacto sobre la resistencia (Gerding, 2001).

El término fue acuñado por primera vez en 1996 (McGowan, 1996) y son sólo una estrategia más, encaminada a la reducción de la resistencia antimicrobiana, enmarcada en las políticas de conservación de antibióticos (Drew, 2009).

Sus objetivos son (Doron, 2011):

- Llevar a cabo el tratamiento óptimo para cada paciente.
- Prevenir el mal uso y el uso excesivo de los antimicrobianos.
- Minimizar el desarrollo de resistencias.

Como objetivo secundario se encuentra la reducción de los costes, sin impacto adverso en la calidad de vida del paciente. Se consigue de forma directa por el menor uso de antimicrobianos y el descenso de infecciones nosocomiales y microorganismos resistentes, y de forma indirecta por la disminución de la estancia hospitalaria, de las complicaciones y de la mortalidad (Rodríguez-Baño, 2012).

2.6.2.- CONSTITUCIÓN Y DESARROLLO DEL PROGRAMA

A la hora de implantar un PROA en un centro es vital no perder la perspectiva global e integral y realizarlo en el contexto de la política antibiótica.

Como primer paso, es fundamental determinar las áreas prioritarias de actuación y definir los objetivos en función de las necesidades locales. Para ello, lo prioritario es auditar y analizar la situación de partida del centro o unidad donde se va a implantar, identificando los puntos de mejora en función de resultados clínicos, de datos de consumo y de resistencias locales (Badía-Perez, 2016; Dellit, 2007; Gould, 2011). Un control realizado de forma pobre puede agravar los efectos de una prescripción mal realizada.

Los PROA son programas de calidad, y como tal, para su desarrollo eficaz, es fundamental que además de analizar la situación de partida, definan objetivos en función de las necesidades identificadas, diseñen las intervenciones oportunas para alcanzar dichas metas y elijan los indicadores para evaluar y comunicar los resultados obtenidos.

El brazo ejecutor de un PROA debe ser un grupo de trabajo, constituido desde la Comisión de Infecciones de cada centro, que debiera cumplir las siguientes características (Dellit, 2007; Cosgrove, 2011; Rodríguez-Baño, 2012):

- Ser multidisciplinar.
- Tener un número de miembros reducido.
- Contar con la presencia imprescindible de un microbiólogo, un clínico experto en enfermedades infecciosas y un farmacólogo clínico. Se pueden añadir otros especialistas que se estimen necesarios según criterio de la Comisión de Infecciones.

Este equipo debe mantener contacto de forma frecuente, fijando reuniones con cierta periodicidad, y realizar una parte de su tarea asistencial ligada al programa. La interacción entre el equipo PROA y los médicos prescriptores es la base del programa.

El farmacólogo será el que realice la mayoría de actividades diarias, necesitando apoyo en las decisiones clínicas. La presencia del experto en enfermedades infecciosas reduce la percepción de que el programa está dirigido por farmacéuticos para reducir costes. Para que se alcance el éxito es fundamental que el programa sea mantenido en el tiempo y cercano al médico prescriptor, que prime el beneficio clínico sobre el económico y que requiera un esfuerzo continuado para el equipo que lo constituye (Rodríguez-Baño, 2012).

Por tanto, los PROA deben funcionar bajo el auspicio de la calidad asistencial y de la seguridad del paciente, contando con el apoyo y la colaboración de la administración, los líderes clínicos y los proveedores locales.

Cada hospital debe adaptar el diseño del PROA a las características del mismo en cuanto a la situación y el tipo de centro, los recursos disponibles y el contexto estructural.

2.6.3.- ESTRATEGIAS PARA LA IMPLANTACIÓN

Desde la aparición de los PROA, múltiples estrategias e intervenciones se han incluido en este tipo de programas. Su efectividad requiere un enfoque multidisciplinar que incorpore varios de los elementos de forma simultánea.

Se diferencian distintos tipos de estrategias (Dellit, 2007; Cosgrove, 2011; Rodríguez-Baño, 2012):

2.6.3.1.- ACTIVAS NO RESTRICTIVAS: Auditoría prospectiva y feedback

Este tipo de estrategias se basan en un modelo post-prescripción, donde hay un asesoramiento específico sobre una serie de tratamientos susceptibles de optimización. Se realiza una interacción directa y feedback con el médico prescriptor, que debe efectuarse desde un contexto amable que favorezca el aprendizaje y la confianza mutua, proporcionando al clínico recomendaciones sobre un tratamiento antibiótico en base a datos clínicos, analíticos y microbiológicos (Dellit, 2007).

Sus principales dianas de actuación son el desescalado, la optimización de la dosis, el tratamiento secuencial, las interacciones farmacológicas, el ajuste a función hepática o renal y la suspensión del tratamiento (Cosgrove, 2011). Por tanto, buscan optimizar y adecuar el espectro, suspender el tratamiento cuando no existe infección bacteriana, ajustar la dosis y duración de los tratamientos y evitar el empleo de antibióticos parenterales cuando la situación clínica lo permita.

Entre sus ventajas más destacadas se encuentran una mejor aceptación por parte del profesional, el mantenimiento de la autonomía del prescriptor ya que las recomendaciones proporcionadas son opcionales, un mayor diálogo educativo mantenido a más largo plazo y el no retraso en el inicio del tratamiento (Cobo-Reinoso, 2002; Owens, 2008; Barlam, 2016).

Este tipo de estrategias son, en general, más difíciles de implantar y de mayor complejidad, pero se adaptan de mejor modo a la idiosincrasia hospitalaria española. Se ha demostrado que son más efectivas si el rendimiento de referencia es bajo, si la fuente de información es un “colega médico”, si se emplea la forma verbal y escrita y si existe un objetivo específico con plan de actuación (Ivers, 2012).

En la tabla 3 se recogen las principales ventajas e inconvenientes de este tipo de intervenciones.

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Puede aumentar la visibilidad del equipo PROA y crear relaciones colegiadas.	Cumplimiento voluntario. El clínico puede ser reacio al cambio si el paciente evoluciona bien.
Mayor flexibilidad en tiempo de las recomendaciones.	Puede llevar más tiempo alcanzar la disminución del uso de antibióticos.
Puede realizarse diariamente si los recursos son limitados.	El éxito depende de cómo se realice el feedback con el prescriptor.
Mantiene la autonomía del prescriptor.	Requiere trabajo intensivo de PROA.
Puede dirigirse al desescalado y a la duración de los tratamientos.	Requiere apoyo de la tecnología y/o sistema de vigilancia computarizado.

Tabla 3: ventajas e inconvenientes de las estrategias activas no restrictivas de auditoría prospectiva y feedback (adaptado de Barlam, 2016).

2.6.3.2.- ACTIVAS RESTRICTIVAS: Preautorización/Formulario

Este tipo de estrategias se basan en un enfoque pre-prescripción. Los clínicos, sin autorización para prescribir determinados fármacos, deben contactar con el responsable y obtener su aprobación para poder prescribirlos. Buscan reducir el uso de antibióticos, y por tanto su coste.

Tienen la ventaja de seleccionar antibióticos específicos para indicaciones concretas basándose en patrones de resistencia local (Doron, 2011). Pero

deben realizarse a tiempo real, para evitar retrasos en el inicio del tratamiento y canalizar de forma inicial todas las prescripciones.

Se clasifica a los antibióticos en no restringidos, controlados si existe duración prolongada del tratamiento, o restringidos, que no pueden ser prescritos sin autorización. La restricción puede ser realizada de varias formas (Drew, 2009):

- Basada en formulario, donde el antibiótico no está disponible.
- Basada en criterios, el antibiótico está disponible sólo en determinadas indicaciones.
- Basada en preautorización: disponible tras la aprobación por alguna autoridad del programa.

De forma general se considera que este tipo de estrategias tienen efectos inmediatos, permitiendo un control directo sobre el consumo de antibióticos. Como contrapunto, suponen una pérdida de sensación de autonomía por parte del médico prescriptor y pueden llevar al llamado fenómeno “*Squeezing the balloon*”, donde la restricción en el uso de un determinado antibiótico puede llevar a aumentar la prescripción de otros no restringidos hasta un 200-300% (Kaki, 2011), y en consecuencia a incrementar las resistencias a estos últimos (Rahall, 1998).

Las ventajas e inconvenientes más destacadas de las intervenciones de tipo restrictivo se recogen en la tabla 4.

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Reduce el inicio de los tratamientos innecesarios/inapropiados.	Impacto sólo sobre antibióticos restringidos.
Optimiza el tratamiento empírico.	Menor autonomía del prescriptor.
Promueve la revisión de los datos clínicos y cultivos previos al inicio del tratamiento.	La efectividad depende de las habilidades del “aprobador”.
Disminuye el coste en antibióticos.	Recurso a tiempo real.
Promueve mecanismos de respuesta rápida a la escasez de antimicrobianos.	Puede retrasar el inicio del tratamiento.
Controla de forma directa el uso de antibióticos.	“Squeezing the balloon”.

Tabla 4: ventajas e inconvenientes de las estrategias activas restrictivas de preautorización (adaptado de Barlam, 2016).

2.6.3.3.- ADICIONALES

2.6.3.3.1.- Educación

Es una parte esencial y común a cualquier programa PROA, ya que es la columna vertebral en la que se apoyan las recomendaciones realizadas y proporciona conocimiento que puede mejorar e incrementar la aceptación de las estrategias del programa. Pero hay que tener en cuenta que por sí sola tiene un efecto marginal (Dellit, 2007).

Es importante tener en cuenta que la prescripción de antibióticos está muy influida, no sólo por el conocimiento teórico, sino también por el hábito de prescripción del clínico (Sbarbaro, 2001). En esta línea, el médico especialista en formación, que aún no ha adquirido costumbres, es una de las dianas fundamentales de las estrategias educativas.

Deben plantearse en el contexto de una estrategia global y tener un enfoque eminentemente práctico, basado en la solución de problemas clínicos, dejando en segundo lugar las actividades educativas tradicionales. Asimismo, deben ser capaces de responder a demandas concretas de los profesionales en aspectos formativos. Conviene dirigirse a todo el personal sanitario, tanto a médicos como farmacéuticos, enfermeros y estudiantes (Barlam, 2016).

2.6.3.3.2.- Guías clínicas.

Deben estar basadas en la evidencia, pero adaptadas a la microbiología local y patrones de resistencia de cada centro (Dellit, 2007). La adherencia a estas guías se asocia con un mejor uso de los antibióticos y con una disminución de los costes, sin repercusión en las tasas de reingreso (Dubrovskaya, 2012).

2.6.3.4.- SISTEMAS INFORMÁTICOS DE APOYO A LA DECISIÓN CLÍNICA

De la mayor atención puesta en los errores médicos y en la seguridad de los pacientes en los últimos tiempos surgen los denominados en inglés “*Computerized Decision Support System*” (CDSS, Sistema informatizado de apoyo a las decisiones). Son sistemas de consulta clínica que utilizan los datos

estadísticos de la población y del paciente para asistir al prescriptor en el diagnóstico y la elección del tratamiento.

Pueden mejorar las decisiones en el acto de prescripción antibiótica porque permiten incorporar datos de cultivos microbiológicos y de susceptibilidad, de función hepática y renal, y de interacciones farmacológicas o alergias, entre otros (Dellit, 2007).

Proporcionan un sistema de documentación y monitorización de las intervenciones realizadas, lo que puede servir para justificar el programa.

Pese a haber demostrado mejoras en la atención médica, disminución de los errores de prescripción y mejoras en la adherencia al tratamiento (Pestotnik, 1996; Evans, 1998; Pestotnik, 2005), no deben sustituir al juicio clínico, sino que deben suponer un complemento. Lo que hacen es aumentar la información disponible para el clínico, para poder tomar una decisión correcta, ágil y rápida, por lo que es aconsejable que se incluyan en la estrategia global de actuación.

2.6.4.- MEDICIÓN DE RESULTADOS

Medir el impacto de un programa PROA es una labor compleja debido a que muchos de los fenómenos empleados para hacerlo son multifactoriales y no dependen únicamente del efecto aislado de una estrategia. Cada una de las intervenciones realizadas debe focalizarse en la consecución de un objetivo determinado, que debe ser específico, medible, realizable, relevante y preciso en el tiempo.

Para la medida del consumo de antibióticos existe controversia sobre el uso de Dosis Diaria Definida (*“Defined Daily Dose”, DDD*) o de Días de Tratamiento (*“Days of Therapy”, DOT*).

DDD es una medida estadística del consumo de fármacos. Se define como dosis media de mantenimiento asumida por día para un fármaco usado para su principal indicación en adultos y es promovida y asignada por la OMS (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). Se puede calcular fácilmente con los datos de farmacia y se utiliza para estandarizar la comparación del uso de medicamentos entre diferentes fármacos, diferentes entornos de atención de la salud y diferentes países. Como inconvenientes, ofrece un sesgo debido a la terapia combinada, penaliza por uso de mayor o menor dosis, no puede emplearse en poblaciones pediátricas y no se corresponde con la dosis empleada en la práctica clínica (*“Prescribed Daily Dose”*).

DOT se define como la suma agregada de días para cualquier cantidad de un agente antimicrobiano específico que se administra a un paciente individual, independientemente de la dosis administrada. Tiene mayor relevancia clínica, requiere los datos individuales de cada paciente, no se modifica por el ajuste de dosis y puede aplicarse tanto a la población pediátrica como a la adulta.

Los últimos datos no recomiendan utilizar la DDD para medir el impacto de un PROA (Morris, 2014) y sugieren el uso de DOT sobre DDD para medir el consumo de antibióticos, pero como una recomendación débil (Holubar, 2016; Barlam, 2016). Otro dato en favor del empleo de DOT es el hecho de que el CDC National Healthcare Safety Network reporta el uso de antibióticos mediante DOT.

2.6.5.- RESULTADOS DE PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Los PROA han demostrado disminuir el consumo de antimicrobianos, aumentar el uso óptimo de los antibióticos y disminuir sus efectos adversos, la

estancia hospitalaria y los costes asociados (Solomon, 2001; Fridkin, 2002; Carling, 2003; Ruttimann, 2004; van Kasteren, 2005; Fishman, 2006; Buising, 2008; Tamma, 2011; Cosgrove, 2012; Hermesen, 2012; Storey, 2012; Wagner, 2014; Niholm, 2015).

El mismo efecto se ha demostrado en hospitales pediátricos (Di Pentima, 2011; Newland, 2012), en UCI (Díaz-Granados, 2012; Elligsen, 2012), en pacientes hemato-oncológicos (Yeo, 2012) y en hospitales de menor tamaño (Vettese, 2013).

En España los resultados concuerdan con los obtenidos internacionalmente (Cobo- Reinoso, 2002; Cisneros, 2014a; Ugalde-Espiñeira, 2016).

Es complicado establecer una relación causal con una intervención concreta, ya que al instaurar de forma simultánea múltiples acciones se puede repercutir en el paciente de forma global.

Aunque se han publicado experiencias que también acreditan el cambio en las tasas de resistencia de determinados microorganismos (White, 1997; Lewis, 2012), más complicado es demostrar el impacto global de los programas PROA en los patrones de resistencia. El hecho de que haya múltiples factores implicados en la resistencia hace complicado atribuir el control de esta situación a una única acción y difícil medir sus resultados, más que al hecho de que este tipo de estrategias no sean eficaces al respecto.

Pero a pesar de que la evidencia en resistencias no es sólida, sólo los beneficios que ya han demostrado justificarían su puesta en marcha, incluso en el caso de que el efecto sobre la resistencia no pudiera demostrarse.

2.6.6.- PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS Y CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA

Gran parte de la atención prestada a los programas PROA se ha centrado en su actividad en los hospitales de forma global o en departamentos como UCI o Pediatría. En la actualidad existe ocasión para que los cirujanos se impliquen en este compromiso y mejoren sus prácticas de prescripción.

En un artículo publicado en 2013 reportan que los servicios médicos tienen mayor cumplimiento de las recomendaciones PROA que los quirúrgicos y concluyen que los cirujanos deben estar involucrados e integrados en las estrategias de mejora. Identificar las zonas con menor implicación es útil para dirigir las estrategias hacia ellas (Duane, 2013).

Si nos centramos en el ámbito de Cirugía General y Digestiva, la mayor parte de los trabajos se refieren al campo de la profilaxis quirúrgica, donde los programas estructurados multidisciplinares son los que han demostrado una mayor eficacia (Dull, 2008). Son escasas las estrategias sobre tratamiento empírico publicadas en la literatura. De forma reciente se ha obtenido una reducción del consumo de antibióticos tras la implantación de una guía de profilaxis y de manejo de la infección intraabdominal según las recomendaciones de la Sociedad Mundial de Cirugía de Urgencia (WSES) (De Simone, 2015; Sartelli, 2016b), y una alta adherencia a las directrices de tratamiento de la infección intraabdominal basadas en la evidencia mediante una intervención múltiple con sesiones educativas, tarjetas de orientación y carteles (Popovski, 2015).

La necesidad de ahondar en la optimización de antibióticos en el ámbito quirúrgico es tal que en julio de 2016 ha surgido un proyecto denominado “AGORA: Antimicrobianos: una Alianza Global para Optimizar su Uso Racional en Infecciones Intraabdominales”. Su objetivo es aumentar, de forma activa, la conciencia sobre el uso racional de los antimicrobianos en el tratamiento de las

infecciones intraabdominales (Sartelli, 2016c). Este grupo internacional está constituido por un equipo de trabajo del que forman parte 79 países, promovido por la WSES y respaldado por:

- Sociedad de Infección Quirúrgica (SIS)
- Asociación Americana de Cirugía de Trauma (AAST)
- Sociedad Panamericana de Trauma (PTS)
- Sociedad India de Trauma y Cuidados Agudos (ISTAC)
- Sociedad Coreana de Cirugía de Atención Aguda (KSACS)
- Sociedad Mundial de Síndrome Compartimental Abdominal (WSACS)
- Sociedad Sudafricana de Microbiología Clínica (SASCM)
- Sociedad Helénica de Quimioterapia
- Sociedad Italiana de Terapia Anti-Infecciosa (SITA)
- Sociedad Italiana de Anestesiología, Analgesia, Reanimación y Terapia Intensiva (SIAARTI)
- Sociedad Italiana de Cirugía (SIC)
- Asociación Italiana de Cirujanos Hospitalarios (ACOI)
- Sociedad Italiana de Cirugía y Trauma de Emergencia (SICUT)
- Sociedad Italiana de Cuidados Intensivos (SITI)
- Alianza Mundial contra la Resistencia a los Antibióticos (WAAAR)

La administración de antimicrobianos debe ser entendida como una labor dentro de la práctica quirúrgica y es crucial, por tanto, que los cirujanos sean conscientes de que el uso racional de antibióticos es una parte integral de cualquier programa PROA. Aquellos con conocimiento en enfermedades infecciosas pueden participar activamente en la mejora de los patrones de prescripción de antimicrobianos y también involucrarse e integrarse en las estrategias de mejora. Su participación en las actividades de optimización de antibióticos en los hospitales son estrategias para promover la mejora continua de la práctica clínica quirúrgica.

3.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

3.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica marcó el comienzo de la medicina moderna. Sin embargo, con el paso del tiempo se ha visto cómo los microorganismos pierden su sensibilidad natural a estos agentes. Los factores relacionados con el desarrollo de resistencias son múltiples, pero es bien conocida la relación directa entre consumo de antibióticos y desarrollo de resistencia antimicrobiana.

En la actualidad existe un aumento creciente del consumo de antibióticos. A nivel hospitalario, según cifras del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), el 30% de los pacientes hospitalizados reciben al menos un antibiótico, pero en España la cifra asciende a más del 45% y se sitúa por encima de la media. Pero no sólo es relevante el incremento del consumo, sino el uso óptimo de los antimicrobianos. Su uso inapropiado y/o inadecuado se asocia a un aumento de infecciones nosocomiales, de morbimortalidad y de costes y, de forma colateral, con una emergencia de la resistencia antimicrobiana. Por tanto, tener en cuenta los efectos de la selección, la dosis y la duración de un tratamiento antibiótico en el desarrollo de resistencias, debe formar parte del algoritmo de decisión a la hora de elegir un tratamiento antimicrobiano.

En la práctica clínica se mira con preocupación a las infecciones provocadas por gérmenes multirresistentes y panresistentes, ya que cobran cada más relevancia. Estas llevan parejo un peor resultado clínico, con mayores complicaciones, mayores estancias hospitalarias y mayor mortalidad.

Así pues, en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe, se había objetivado en los últimos años un aumento en las cifras de resistencia a carbapenémicos, más destacable en *P. aeruginosa*, donde la resistencia a meropenem y a imipenem/cilastatina en primer cultivo superaba el 20% y el 25%, respectivamente.

El reconocimiento de la resistencia antimicrobiana como una alerta global por parte de múltiples instituciones científicas, sanitarias y políticas de todo el mundo, ha hecho que sea considerada uno de los principales problemas de salud pública en el momento actual.

Las estrategias para paliar el problema se dirigen, fundamentalmente, a tres esferas:

- A la industria farmacéutica, que debe favorecer el desarrollo y comercialización de nuevos antimicrobianos.
- A los centros sanitarios, que deben implantar mecanismos eficientes de control y prevención de infecciones.
- Y a la práctica clínica, donde se debe optimizar el uso de antibióticos, con el objetivo de prolongar la vida útil de los antibióticos disponibles. Se ha comprobado a lo largo del tiempo y en distintas zonas geográficas que el uso de antimicrobianos en un ámbito hospitalario es inapropiado hasta en un 30-50% de los casos.

Es en este último punto donde aparecen los programas de optimización de antibióticos (PROA), sobre los que tratamos en la presente tesis doctoral.

En el contexto de los PROA se han incluido múltiples intervenciones, pero todas ellas buscan un mismo objetivo: mejorar los resultados clínicos, minimizando los efectos relacionados con el uso de estos fármacos, entre los que se encuentran los efectos adversos y las resistencias. Dejan en segundo plano los beneficios económicos asociados, de forma directa con el descenso del uso de antibióticos y de forma indirecta con la disminución de estancia hospitalaria y morbimortalidad.

El diseño de los PROA debe partir de la Comisión de Infecciones, encargada de constituir el grupo de trabajo que lo lidere y diseñe la estrategia a implantar.

Pero para el éxito del programa es vital conocer la situación de partida del centro donde se va a implantar antes de llevarlo a cabo, para poder dirigir las estrategias hacia las áreas de mejora detectadas. Como es el caso de nuestro trabajo, donde el objetivo se centró de forma inicial en las más que preocupantes cifras de resistencia a carbapenémicos en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

En nuestro caso, dos son los hechos destacables a la hora de la creación del programa. Por un lado, el modelo escogido es de auditoría prospectiva y feedback, y por otro, un especialista en Cirugía General y Digestiva forma parte del equipo de trabajo PROA y actúa como líder en enfermedades infecciosas y transmisor de recomendaciones al resto del servicio.

Nuestro objetivo con este trabajo es mostrar la implantación y desarrollo de un PROA en nuestro centro y analizar los resultados obtenidos del mismo en el servicio de Cirugía General y Digestiva, centrados en el consumo de meropenem por la alerta existente sobre su creciente resistencia. Es la primera experiencia reportada en España sobre la implantación de un programa de este estilo en un servicio de Cirugía General y Digestiva.

4.- HIPÓTESIS

4.-HIPÓTESIS

La implantación de un programa de optimización de antibióticos en un servicio de Cirugía General y Digestiva, siguiendo una estrategia no coercitiva, es sostenible en el tiempo y de eficacia analizable de forma objetiva.

5.- OBJETIVOS

5.- OBJETIVOS

PRINCIPALES

- Desarrollar e implantar un programa de optimización del uso de antibióticos en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe.
- Determinar el efecto de la política antibiótica derivada de un programa de optimización del uso de antibióticos en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe.

SECUNDARIOS

- Describir la epidemiología de la patología infecciosa en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe, antes y después de la implantación del programa.
- Determinar el informe de susceptibilidades del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe, antes y después de la implantación del programa.

- Determinar los microorganismos de alta prioridad aislados en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe, antes y después de la implantación del programa.

6.- MATERIAL Y MÉTODO

6.- MATERIAL Y MÉTODO

6.1.- PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS: *Programa de Atención Multidisciplinar en el Asesoramiento y Control de la Terapia Antimicrobiana (PAMACTA)*

Siguiendo las recomendaciones sobre los Programas de Optimización del uso de Antibióticos (PROA), en el Hospital Universitario de Getafe, se constituyó en julio de 2013 un *Programa de Atención Multidisciplinar en el Asesoramiento y Control de la Terapia Antimicrobiana*, desde ahora PAMACTA, del que transcribimos su proyecto fundacional y de donde se han obtenido los datos de este estudio.

El grupo de trabajo PAMACTA está constituido por:

- 1 licenciado en Farmacia, con especialidad en Farmacología Clínica.
- 3 especialistas en Microbiología Clínica.
- 3 especialistas en Medicina Interna.
- 1 especialista en Cirugía General y Digestiva.
- 2 especialistas en Medicina Intensiva.
- 1 especialista en Pediatría.

La estrategia implantada en el Hospital Universitario de Getafe para llevar a cabo el programa es de tipo no coercitivo, siguiendo un modelo de auditoría prospectiva y feedback.

La metodología de trabajo del equipo se basa en:

- ✓ Evaluación activa diaria de los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano hospitalario realizada por el farmacéutico.
- ✓ Los casos que cumplen los criterios de inclusión se exponen en una reunión semanal, de aproximadamente 2 horas de duración, donde se realiza la revisión de los casos y la toma de decisiones de asesoramiento de forma conjunta por el equipo.
- ✓ Se generan recomendaciones que se comunican al clínico responsable del paciente para valoración.

Desde la puesta en marcha del grupo se ha ido haciendo una incorporación gradual de los servicios hospitalarios a la supervisión de los tratamientos antimicrobianos por PAMACTA. La fecha escogida para la implantación del programa en el servicio de Cirugía General y Digestiva fue el 1 de octubre de 2014.

El modelo de transmisión de la información al servicio de Cirugía General y Digestiva se basa en la integración de uno de sus facultativos especialista de área en el grupo de trabajo, que actúa como intermediario y trasmisor de las recomendaciones entre PAMACTA y el resto de facultativos y médicos internos residentes del servicio.

La actividad del equipo parte con la evaluación diaria del especialista en Farmacología Clínica, que realiza una revisión del tratamiento antibiótico de todos los pacientes ingresados en el servicio de Cirugía General y Digestiva y selecciona aquellos que cumplen el siguiente criterio de inclusión:

- ❖ Paciente con patología infecciosa en el que se instaura tratamiento antimicrobiano con alguno de los siguientes fármacos de atención prioritaria:
 - Antifúngicos.

- Glucopéptidos: vancomicina y teicoplanina.
- Antibióticos de uso restringido en el Hospital Universitario de Getafe: linezolid, daptomicina, ertapenem y tigeciclina.
- Antibióticos de amplio espectro: carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y cefalosporinas de tercera y cuarta generación, durante un periodo superior a 72h.
- Tratamientos antimicrobianos con una duración superior a 7 días.
- Tratamiento antibiótico intravenoso durante un periodo igual o superior a 72h, en pacientes con procesos infecciosos candidatos a Terapia Secuencial Antibiótica.
- Tratamiento intravenoso >72 horas con antimicrobianos de alta biodisponibilidad oral (fluoroquinolonas, metronidazol, cotrimoxazol, clindamicina, linezolid, fluconazol, voriconazol) y susceptibles de terapia secuencial antibiótica.

Se excluyen aquellos pacientes que fallezcan o se trasladen a otro centro durante las primeras 24 horas de tratamiento antimicrobiano y aquellos que cuenten con un periodo de seguimiento inferior a 72 horas.

De los pacientes revisados, se analizan los factores de riesgo de multirresistencia, de acuerdo con el protocolo del equipo PAMACTA:

- DM.
- Inmunodepresión.
- Procedente de residencia o centro socio-sanitario.
- Ingreso hospitalario previo.
- Exposición previa a antibióticos (últimos 3 meses).

Aquellos pacientes que cumplen criterios para ser revisados se discuten de forma presencial por el equipo PAMACTA. De esta reunión de grupo surge o no la recomendación sobre selección, dosis, o duración de tratamiento antimicrobiano, de acuerdo con la siguiente lista:

- ✓ Sustitución por más eficiente: para antibióticos apropiados e igualdad de efectos adversos, se recomienda el de menor coste.
- ✓ Ampliación de espectro: con criterios clínicos evolutivos, se sustituye un antibiótico por otro de mayor espectro.
- ✓ Selección incorrecta: selección inapropiada en base a antibiograma o selección inadecuada en relación a factores de riesgo o al diagnóstico sindrómico de foco.
- ✓ Tratamiento innecesario: se descarta patología infecciosa bacteriana o el proceso infeccioso se atribuye a patología vírica o fúngica.
- ✓ Ajuste por farmacocinética-farmacodinamia (PK/PD): modificación de dosis atendiendo a las particularidades del paciente.
- ✓ Duración excesiva del tratamiento: prolongación del tratamiento no justificada por la evolución clínico-analítica del paciente.
- ✓ Desescalado: sustitución de antibiótico empírico por uno de menor espectro en base a resultados microbiológicos o en base a evolución clínica si no hay toma de cultivos.
- ✓ Alergia/Interacción farmacológica.
- ✓ Terapia secuencial: cambio de la vía intravenosa a la vía oral en el momento en que un paciente hospitalizado, que recibe antimicrobianos por una infección, alcanza la estabilidad clínica e inicia el período de mejoría clínica.
- ✓ Infección no tratada: presencia de patología infecciosa demostrada o probable sin tratamiento previo.

En una fase inicial, tras la constitución de PAMACTA, se identificaron las áreas de actuación prioritaria en el Hospital Universitario de Getafe, destacando el creciente uso y progresiva pérdida de eficacia de los carbapenémicos, situación particularmente evidente en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

Por tanto, como objetivo prioritario en nuestro servicio se estableció la vigilancia y control de la indicación apropiada y prescripción adecuada de los carbapenémicos, particularizado en meropenem por su uso casi exclusivo.

6.2.- POBLACIÓN A ESTUDIO

Están registrados los datos de microbiología, análisis clínicos y antibioterapia de 131.550 pacientes ingresados de forma consecutiva en el Hospital Universitario de Getafe de 01/01/2009 a 30/09/2015.

Para el estudio motivo de esta tesis, los registros se desglosaron en dos periodos, atendiendo al momento de implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva (01/10/2014):

- ❖ Primer periodo: desde 1-enero-2009 hasta 30-septiembre-2014. Desde ahora, **fase PRE-PAMACTA**. De los 112.012 pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Getafe durante este periodo, 10.333 lo fueron a cargo del Servicio de Cirugía General y Digestiva.
- ❖ Segundo periodo: desde 1-octubre-2014 hasta 30-septiembre-2015. Desde ahora, **fase POST-PAMACTA**. De un total de 19.538 pacientes registrados prospectivamente, 1.633 ingresaron a cargo de Cirugía General y Digestiva.

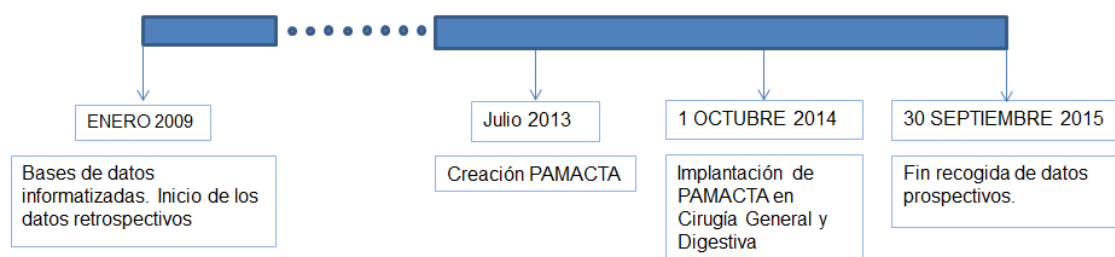


Figura 15: Línea temporal del desarrollo del estudio.

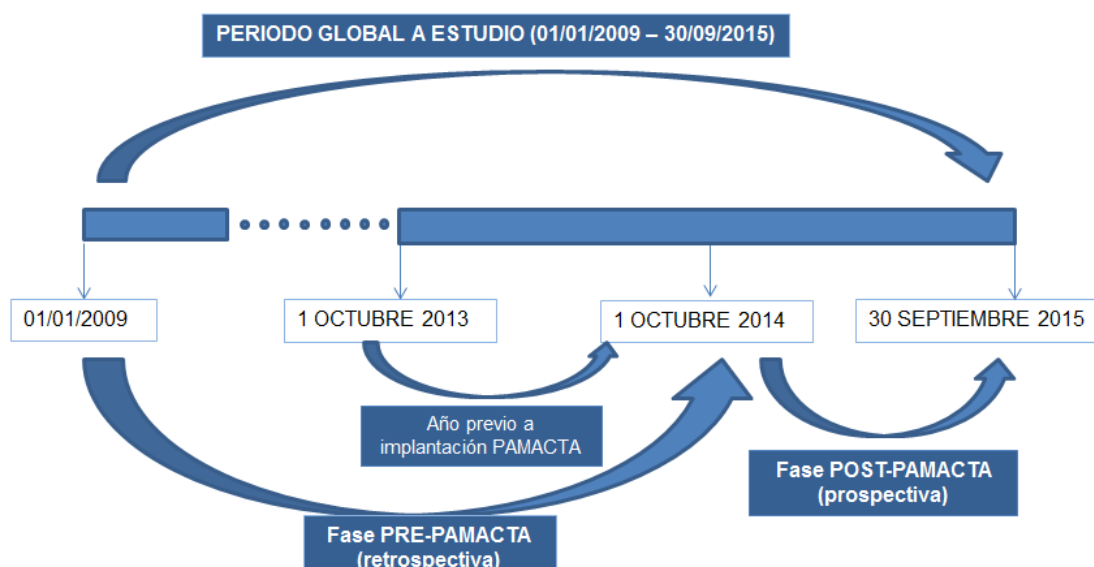


Figura 16: Fases del presente estudio.

6.2.1.- BASE DE DATOS

La dinámica de trabajo se facilita mediante el uso de un programa informático denominado Wise Antimicrobial Stewardship Program Support System, de ahora en adelante WASPSS.

Esta base de datos forma parte de un proyecto de investigación cuyo objetivo principal es el desarrollo de un sistema inteligente para el soporte integral de un programa de uso racional de antimicrobianos. En él participan la Universidad de Murcia y el Hospital Universitario de Getafe. Está financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (REF: TIN2013-45491-R).

Esta herramienta informática permite adaptarse a un contexto multidisciplinar, compuesto por médico, microbiólogo, farmacéutico y gestor, para ayudar en la toma de decisiones en la gestión de antibióticos.

Este programa cumple las siguientes características:

- ✓ Es multidisciplinar.
- ✓ Integra las bases de datos de los servicios hospitalarios de Farmacia, Microbiología y Análisis Clínicos, informatizadas previamente.
- ✓ Considera una visión integral del tratamiento del paciente y de la información que procesa, y no sólo está enfocado a un estado del tratamiento de la infección.
- ✓ Tiene capacidad de lectura retrospectiva, permitiendo almacenar los datos ya recogidos por aquellas bases de datos informatizadas que integra (hasta 01/01/2009).
- ✓ Es compartido por distintas instancias hospitalarias y está integrado dentro del sistema del Hospital.
- ✓ Promueve la comunicación bidireccional entre los clínicos responsables del paciente y el equipo PAMACTA, así como con la Dirección del Centro, en forma de planes y decisiones terapéuticas en el manejo del paciente.
- ✓ Podría usarse como plataforma educativa.
- ✓ Es sostenible de forma automática.

Los objetivos que pretende alcanzar WASPSS son:

- Suplir dificultades en la prescripción y el conocimiento necesario en todas las fases del manejo de la enfermedad infecciosa.
- Respalda las diferentes metodologías de un programa de optimización de antibióticos.
- Establecer comunicación entre el equipo PAMACTA y el clínico, y con la dirección del Hospital.
- Promover el intercambio de conocimientos.

6.3.-VARIABLES

6.3.1.- EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA PATOLOGÍA INFECCIOSA

Se incluyen para la epidemiología descriptiva los registros de todos los pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de Cirugía General y Digestiva (01/01/2009 a 30/10/2015, fase retrospectiva y fase prospectiva).

Los datos se desglosan en los dos periodos del estudio, según la implantación de PAMACTA (según figura 16):

- **Pre-PAMACTA**: del 01/01/2009 a 30/09/2014, donde se producen 1532 aislamientos, en 988 muestras realizadas para estudio microbiológico. Los datos son recogidos de forma retrospectiva.
- **Post-PAMACTA**: del 1/10/2014 a 30/09/2015, con 225 aislamientos, en 134 muestras para estudio microbiológico. En este periodo, los datos se muestran de forma global durante todo el periodo prospectivo.

Para su descripción se obtiene la prevalencia de los microorganismos que representan el 80% de la microbiología local del servicio de Cirugía General y Digestiva, en ambos periodos del estudio (pre-PAMACTA y post-PAMACTA según el esquema temporal recogido en figura 16). La relación se obtiene sobre el total de aislamientos realizados para cada periodo.

Se realiza estudio comparativo de prevalencia de microorganismos sobre aislamientos entre el año previo a la implantación de PAMACTA y el periodo post-PAMACTA. Se escoge como criterio la cercanía en el tiempo para eludir el riesgo de sesgo temporal (anexo 1).

Como anexos 2 y 4, se recoge la prevalencia de microorganismos sobre el total de muestras realizadas para cada uno de los periodos a estudio (anexo 2 pre-PAMACTA, anexo 4: post-PAMACTA).

Como anexos 3 y 5, se recogen el 100% de los microorganismos aislados sobre el total de aislamientos realizados en ambos periodos, respectivamente (anexo 3 pre-PAMACTA, anexo 5: post-PAMACTA).

6.3.2.- INFORME DE SUSCEPTIBILIDAD ACUMULADA

Se obtiene a partir del estudio de todas las muestras de microbiología cursadas con fines diagnósticos en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

El informe de susceptibilidades obtenido se expresa, para cada par antibiótico-microorganismo, en términos de:

- Número necesario a fracasar (NNF): número de aislamientos in vivo requeridos para un fracaso, en nuestro caso una resistencia.
- Porcentaje de resistencia: número de aislamientos con resistencia/número total de aislamientos.

El informe se hace siguiendo las recomendaciones del documento m39-A3 del CLSI (Wayne, 2009) que citamos:

- ✓ Incluir sólo aquellos cultivos realizados por motivos clínicos, excluyendo los realizados por vigilancia microbiológica.
- ✓ Analizar especies con al menos 30 aislamientos para poder aplicar test estadísticos de normalidad.
- ✓ Incluir exclusivamente el primer aislado por paciente. Añadir todas las muestras realizadas a un paciente puede llevar a sobreestimar la resistencia antimicrobiana, ya que de una estancia hospitalaria

prolongada cabe esperar un mayor número de cultivos y una mayor frecuencia de microorganismos resistentes.

De forma similar al apartado previo, los datos se recogen durante el periodo Pre-PAMACTA y Post-PAMACTA (figura 16), obteniendo el informe de susceptibilidad acumulada, en ambos periodos.

6.3.3.- MICROORGANISMOS DE ALTA PRIORIDAD

Siguiendo directrices internacionales, PAMACTA definió, en su documento fundacional, un grupo de microorganismos como bacterias de alta prioridad para vigilancia y control, bien sea por su impacto en la salud o por la amenaza que representan por sus resistencias.

En concreto:

- *Acinetobacter baumannii*.
- *Stenotrophomonas maltophilia*.
- *E. faecium* resistente a vancomicina (ERV).
- *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.
- SAMR.
- BGN productores de BLEE.

Consecuentemente, en este trabajo, son un tema de estudio específico tanto en lo que afecta al hospital en su conjunto como particularizado al servicio de Cirugía General y Digestiva.

Del total de muestras enviadas para cultivos, se recogen el número total de aislamientos de los microorganismos considerados de alta prioridad, y la relación entre número de cepas resistentes y aislamientos realizados o el porcentaje de resistencia, este último sólo en caso de tener al menos 30 aislamientos.

Dada la relevancia a nivel microbiológico de dichos microorganismos, se incluyen todos los aislamientos realizados por paciente.

Al igual que en el apartado previo, los datos se recogen en los dos periodos a estudio: Pre-PAMACTA y Post-PAMACTA (figura 16).

6.3.4.- EFECTO DE LA POLÍTICA ANTIBIÓTICA DE PAMACTA

El objetivo principal de PAMACTA es el uso racional de antibióticos, focalizado en el problema de mayor relevancia y más crucial para el paciente: la sobreutilización de antibióticos de amplio espectro, que conlleva una disminución de su eficacia.

En el servicio de Cirugía General y Digestiva la evaluación de la implantación de PAMACTA se particulariza en el uso de carbapenémicos.

Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes aplicados en el servicio de Cirugía General y Digestiva son los referidos en el apartado 6.1 para PAMACTA a nivel hospitalario.

La evaluación de la implantación de PAMACTA se mide en base a los siguientes aspectos:

- Actividad de PAMACTA.
- Series temporales para medir:
 - Racionalización de la prescripción.
 - Actividades correctoras de desviación.
- Comparación con valor predicho.

6.3.4.1.- Actividad de PAMACTA

Se recogen los datos obtenidos por el grupo PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva en base a:

- Factores de multirresistencia de los pacientes evaluados (definidos en el apartado 6.1 de material y método).
- Número y tipo de recomendaciones realizadas, según lo recogido en el apartado 6.1 de material y método.
- Porcentaje de aceptación de las recomendaciones.

6.3.4.2.- Series temporales y análisis de sus componentes principales

Los datos obtenidos para medir el efecto de la política antibiótica de PAMACTA se presentan como serie temporal de granularidad mensual.

Las series temporales de cada parámetro correspondientes a cada periodo de estudio se representan gráficamente, junto con su línea de tendencia, lo que permite su análisis preliminar visual. Este tipo de análisis permite evaluar aspectos tan importantes como el tiempo de demora entre acción y efecto y su constancia en el tiempo.

Atendiendo a las conclusiones del estudio para el conocimiento de la situación de partida realizado por PAMACTA, y teniendo en cuenta las recomendaciones de la literatura relativas a la medición de la presión antibiótica, los parámetros seleccionados para analizar el efecto de PAMACTA son:

- ❖ Uso de meropenem: medido en días de tratamiento (DOT) por 100 ocupaciones/cama/día. Mide la presión antibiótica y da idea del consumo de antibiótico realizado.

- ❖ Tasa de recogida de muestras para estudio microbiológico.
- ❖ Incidencia de BGN de forma global, y de *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* de forma individual.

Se recogen las series temporales de cada uno de los parámetros antes expuestos con el objetivo de analizar:

6.3.4.2.1.- Racionalización de la prescripción mediante:

- A. DOT de meropenem antes y después de la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva.
- B. DOT de meropenem de Cirugía General y Digestiva comparado con la globalidad del Hospital Universitario de Getafe y el servicio de Medicina Interna, en ambos periodos a estudio.
- C. DOT de meropenem en Cirugía General y Digestiva, en ambos periodos a estudio frente a:
 - Amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam,
 - Imipenem/cilastatina, ertapenem.

6.3.4.2.2.- Actividades correctoras de desviación mediante:

- A. Representación temporal de tasa de muestras enviadas para estudio microbiológico antes y después de la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva.
- B. Relación temporal de incidencia, antes y después de la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva, de:
 - BGN de forma global.
 - *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*.

Para cada uno de los parámetros, se realiza estudio comparativo entre el año previo a la implantación de PAMACTA y el periodo post-PAMACTA. Se escoge como criterio la cercanía temporal para reducir el riesgo de sesgo temporal.

6.3.4.3.- Modelización mediante modelo ARIMA y comparación con valor predicho.

La modelización de la serie temporal de DOT de meropenem pretende predecir su comportamiento futuro.

El objetivo de esta predicción es analizar las diferencias existentes, a corto plazo, entre el uso de meropenem en DOT estimado mediante la predicción y el valor real obtenido a posteriori tras la implantación de PAMACTA.

Se realiza modelización de la serie temporal mediante modelo ARIMA (coeficiente 0, 1, 1) para un año con el objeto de:

- Predecir el perfil de prescripción con los datos previos a la implantación de PAMACTA.
- Comparar los datos del modelo predictivo con los datos reales de la fase post-PAMACTA.
- Estimar el descenso en DOT de meropenem con la implantación de PAMACTA.

6.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se ha llevado a cabo utilizando la frecuencia absoluta (n) y relativa (%) para expresar las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (SD), tras haber comprobado el comportamiento paramétrico de la variable mediante la aplicación del test de normalidad adecuada, para comprobar la hipótesis de normalidad. Los cálculos se han realizado teniendo en cuenta el total de casos en los que se registró la variable a estudiar.

Para comprobar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de microorganismos, la tasa de recogida de muestras y la incidencia de BGN entre año previo a la implantación de PAMACTA y el año posterior, se ha utilizado el test de prueba Chi cuadrado o Test Exacto de Fisher. Para comprobar si las diferencias entre los valores de DOT de antibióticos entre el periodo anterior a PAMACTA y el siguiente año tras la implantación se deben al azar o no, se ha aplicado el test T de Student para muestras apareadas (una vez comprobada la normalidad de los datos).

Se consideró significación estadística cuando el p-valor fue inferior al error alfa, que para este estudio se consideró del 5%. Todo el análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS v. 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.; USA).

7.- RESULTADOS

7.- RESULTADOS

7.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO EN SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA: PERIODO PRE-PAMACTA.

PERIODO DE 01/01/2009 A 30/09/2014: Fase retrospectiva

7.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA PATOLOGÍA INFECCIOSA

Sobre un total de 1.532 aislamientos obtenidos en 988 muestras realizadas durante el periodo previo a la implantación de PAMACTA, se calcula la prevalencia de los microorganismos que explican el 80% de la patología infecciosa en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

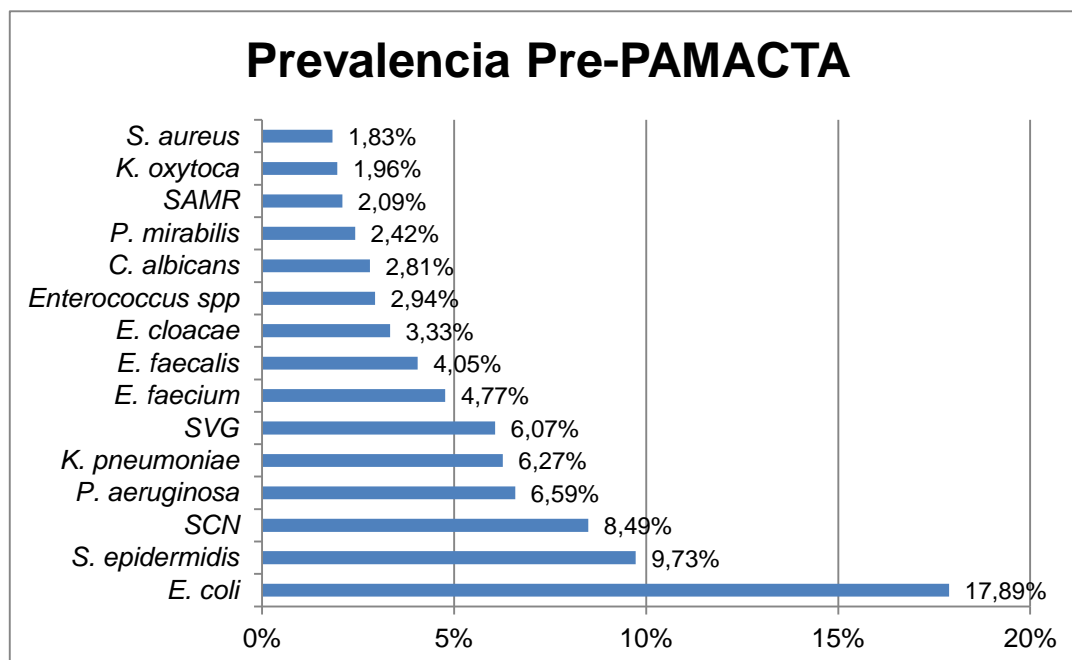


Figura 17: prevalencia de microorganismos sobre 1532 aislamientos realizados en 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo pre-PAMACTA. *SCN: estafilococo coagulasa negativo. *SVG: estreptococo viridans group. *SAMR: estafilococo aureus meticilin-resistente.

E. coli es, con diferencia, el microorganismo más prevalente, abarcando casi un 20% de la patología infecciosa del servicio de Cirugía General y Digestiva.

S. epidermidis (9,73%) y *SCN* (8,49%) se sitúan en el segundo escalón y *P. aeruginosa* (6,59%) y *K. pneumoniae* (6,27%) representan el siguiente bloque en prevalencia en los aislamientos realizados.

En el anexo 1 se recoge la tabla de prevalencia de microorganismos, en este caso sobre el total de muestras recogidas, 988 durante este periodo, de forma similar a lo recogido en otros informes de microbiología como el informe EPINE.

En el anexo 2 se recoge la prevalencia del 100% de los microorganismos implicados en la patología infecciosa del servicio de Cirugía General y Digestiva, sobre el total de aislamientos realizados en el periodo pre-PAMACTA.

7.1.2.- INFORME DE SUSCEPTIBILIDAD ACUMULADA

Se recogen los datos de resistencia de los microorganismos que representan el 80% de la patología infecciosa en el periodo previo a la implantación de PAMACTA (figura 17).

Dado el uso extenso de penicilinas y carbapenémicos en el servicio de Cirugía General y Digestiva, se exponen los informes de susceptibilidad acumulada de 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en dicho servicio, durante el periodo previo a la implantación del programa, referidos a las penicilinas más empleadas y los carbapenémicos.

De acuerdo con las recomendaciones del documento m39-A3 del CLSI, las resistencias se recogen en las siguientes tablas mediante dos indicadores:

- Número necesario para un fracaso (NNF).
- Porcentaje de resistencia (relación entre el número de microorganismos resistentes al antibiótico y el de aislados).

AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso. SCN*: estafilococo coagulasa negativo.	<i>E. coli</i>	4	30,67%
	<i>S. epidermidis</i>	2	84,26%
	SCN	2	66,67%
	<i>K. pneumoniae</i>	4	25,00%
	<i>E. faecium</i>	2	71,93%
	<i>E. faecalis</i>	18	5,77%
	<i>P. mirabilis</i>	7	16,67%

Tabla 5: Resistencia a amoxicilina-clavulánico sobre 1532 aislamientos realizados en 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo pre-PAMACTA. Excluidos *P. aeruginosa* y *E. cloacae* por resistencia natural a amoxicilina-clavulánico.

Destaca el alto porcentaje de resistencia a amoxicilina-clavulánico de los BGN estudiados, con una resistencia de *E. coli* mayor al 30%.

PIPERACILINA-TAZOBACTAM	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso.	<i>E. coli</i>	14	7,46%
	<i>K. pneumoniae</i>	9	11,25%
	<i>P. aeruginosa</i>	3	37,80%
	<i>E. cloacae</i>	6	18,00%
	<i>P. mirabilis</i>	100	0,00%

Tabla 6: Resistencia a piperacilina-tazobactam sobre 1532 aislamientos realizados en 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo pre-PAMACTA.

Siendo la principal penicilina con actividad anti-*Pseudomonas*, cabe destacar la resistencia a este microorganismo, cercana al 40%. Supone un NNF de 3, lo que representa un fracaso de tratamiento en 1 de cada 3 pacientes.

MEROPENEM	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso.	<i>E. coli</i>	100	0,45%
	<i>K. pneumoniae</i>	40	2,53%
	<i>P. aeruginosa</i>	5	21,25%
	<i>E. cloacae</i>	100	0,00%
	<i>P. mirabilis</i>	100	0,00%

Tabla 7: Resistencia a meropenem, sobre 1532 aislamientos realizados en 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo pre-PAMACTA.

Considerado uno de los últimos escalones en el tratamiento de infecciones por BGN resistentes, la resistencia de *P. aeruginosa* a este antibiótico se sitúa por encima del 20%, lo que supone asumir un error en el tratamiento en 1 de cada 5 infecciones por dicho microorganismo.

IMIPENEM/CILASTATINA	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso.	<i>E. coli.</i>	100	0,00%
	<i>K. pneumoniae</i>	40	2,53%
	<i>P. aeruginosa</i>	4	27,71%
	<i>E. cloacae</i>	100	0,00%
	<i>P. mirabilis</i>	9	12,12%

Tabla 8: Resistencia a imipenem/cilastatina, sobre 1532 aislamientos realizados en 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo pre-PAMACTA.

De forma similar, la alarma se sitúa en la resistencia de *P. aeruginosa*, cercana al 30% en este caso, con un NNF de 4.

ERTAPENEM	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso.	<i>E. coli</i>	100	0,00%
	<i>K. pneumoniae</i>	78	1,28%
	<i>E. cloacae</i>	100	0,00%
	<i>P. mirabilis</i>	100	0,00%

Tabla 9: Resistencia a ertapenem, sobre 1532 aislamientos realizados en 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo pre-PAMACTA. Excluido *P. aeruginosa* por resistencia natural a ertapenem.

Sin actividad frente a *Pseudomonas*, es el carbapenémico con menores cifras de resistencia de *K. pneumoniae*.

7.1.3.- MICROORGANISMOS DE ALTA PRIORIDAD

Siguiendo las recomendaciones internacionales recogidas por PAMACTA, se recogen los datos referentes a los microorganismos considerados de alta prioridad (apartado 6.3.3), por su alta capacidad para “escapar” al efecto de los antibióticos actuales, aislados en 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de Cirugía General y Digestiva y en 112.012 pacientes en el conjunto del Hospital Universitario de Getafe, en el periodo a estudio previo a la implantación de PAMACTA.

Calculamos el porcentaje de resistencia sólo en caso de existir al menos 30 aislamientos del microorganismo y, en caso contrario, exponemos la relación entre microorganismos resistentes y aislados.

Dada la relevancia desde el punto de vista microbiológico de estas especies, se recogen los datos obtenidos en todas las muestras realizadas por paciente.

7.1.3.1.- A. baumannii:

Se obtuvo en 7 aislamientos en servicio de Cirugía General y Digestiva y en 109 en la globalidad del hospital:

Resistencia	Colistina	Imipenem/Cilast	Meropenem
Cirugía General	3/7	4/5	4/5
Hospital	8,26%	59,81%	61,68%

Tabla 10: resistencia de A. baumannii en el servicio de CGD (10.333 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (112.012 pacientes) en periodo pre-PAMACTA. Si menos de 30 aislamientos: relación entre microorganismos resistentes y aislados.

Destaca la alta tasa de resistencia a carbapenémicos, muy por encima del 50%, y la cifra de resistencia a colistina, con mayor proporción en el servicio de Cirugía General y Digestiva frente a la globalidad del hospital.

7.1.3.2.- S. maltophilia:

Se obtuvo en 4 aislamientos en el servicio de Cirugía General y en 174 en el Hospital:

Resistencia	Minociclina	Colistina
Cirugía General	0/3	1/4
Hospital	0,00%	42,53%

Tabla 11: resistencia de S. maltophilia en el servicio de CGD (10.333 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (112.012 pacientes) en periodo pre-PAMACTA. Si menos de 30 aislamientos: relación entre microorganismos resistentes y aislados.

No existen datos de resistencia a minociclina, mientras que la resistencia a colistina se sitúa por encima del 40% en el conjunto del hospital. Los carbapenémicos no se recogen dado su resistencia natural.

7.1.3.3.- E. faecium resistente a vancomicina:

En el servicio de Cirugía General y Digestiva, se obtuvo *E. faecium* en 73 muestras, y en 503 aislamientos en el Hospital, con los siguientes porcentajes de resistencia:

Resistencia	Vancomicina	Linezolid
Cirugía General	6,85%	0,00%
Hospital	6,96%	0,20%

Tabla 12: resistencia de E. faecium en el servicio de CGD (10.333 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (112.012 pacientes) en periodo pre-PAMACTA.

Si se tienen en cuenta sólo los primeros cultivos por paciente, la tasa de ERV asciende en el servicio de CGD de 6,85% a 8,93%, mientras que en el hospital en conjunto desciende a 5,47%.

7.1.3.4.- P. aeruginosa:

Se aisló *P. aeruginosa* en 110 muestras en el servicio de Cirugía General y Digestiva, y en 2058 en el Hospital en su conjunto:

Resistencia	Meropenem	Imipenem/Cilast	Pipera/Tazob	Colistina
Cirugía General	27,10%	31,48%	41,12%	1,82%
Hospital	11,16%	14,48%	29,22%	2,27%

Tabla 13: resistencia de P. aeruginosa en el servicio de CGD (10.333 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (112.012 pacientes) en periodo pre-PAMACTA.

Las cifras de resistencia a carbapenémicos con actividad anti-*Pseudomonas*, meropenem 27,10% e imipenem/cilastatina 31,48%, en el servicio de Cirugía General y Digestiva doblan los porcentajes obtenidos en la globalidad del hospital (11,16% y 14,48%, respectivamente). Sólo en la resistencia a colistina la cifra es ligeramente menor en el servicio quirúrgico.

7.1.3.5.- SAMR:

En el servicio de Cirugía General, se aisló en 45 cultivos de forma global, y en 605 muestras en el Hospital en su conjunto:

Resistencia	Linezolid	Vancomicina	Daptomicina
Cirugía General	0,00%	0,00%	2,22%
Hospital	0,50%	0,66%	0,67%

Tabla 14: resistencia de SAMR en el servicio de CGD (10.333 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (112.012 pacientes) en periodo pre-PAMACTA.

Destaca la escasa relevancia de *SAMR* en la patología infecciosa del servicio de Cirugía, sin datos de resistencia a vancomicina y linezolid.

7.1.3.6.- BGN productores de BLEE:

Se aislaron BGN productores de BLEE en 44 muestras en el servicio de Cirugía General y Digestiva y en 91 cultivos en el conjunto del hospital, con la siguiente proporción:

BGN Productores BLEE	Cirugía General	Hospital
<i>E. coli</i>	59,09%	46,15%
<i>K. pneumoniae</i>	27,27%	16,48%
<i>P. aeruginosa</i>	20,45%	30,77%
<i>E. aerogenes</i>	6,82%	8,79%
<i>K. oxytoca</i>	6,82%	4,40%
<i>S. marcescens</i>	4,55%	2,20%
<i>S. maltophilia</i>	4,55%	3,30%
<i>P. mirabilis</i>	2,27%	2,20%
<i>P. vulgaris</i>	2,27%	1,10%
<i>M. morganii</i>		9,89%
<i>E. cloacae</i>		6,59%
<i>S. plymuthica</i>		2,20%
<i>B. cepacia</i>		1,10%

Tabla 15: relación de BGN productores de BLEE en CGD (10.333 pacientes) y en Hospital Universitario de Getafe (112.012 pacientes) en periodo pre-PAMACTA.

El espectro de BGN productores de BLEE es ligeramente más amplio en el conjunto del hospital. *E. coli* es el primero en frecuencia en ambos grupos, mientras que *K. pneumoniae* se sitúa en segundo lugar en el servicio de Cirugía General y en tercer lugar en la globalidad del hospital, por detrás de *P. aeruginosa*. Las cifras de resistencia de los BGN productores de BLEE más frecuentes son:

<i>E. coli</i> BLEE	Colistina	Pipera/Taz	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
Cirugía General	3,13%	9,38%	0,00%	0,00%	0,00%
Hospital	2,08%	12,50%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>K. pneumoniae</i> BLEE					
Cirugía General	0/12	2/12	3/12	3/12	3/12
Hospital	0/15	4/15	3/15	3/15	3/15
<i>P. aeruginosa</i> BLEE					
Cirugía General	0/9	6/9	1/9	4/9	
Hospital	1/29	20/29	11/19	11/19	

Tabla 16: resistencia de BGN productores de BLEE en CGD (10.333 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (112.012 pacientes) en periodo pre-PAMACTA. Si menos de 30 aislamientos: relación entre microorganismos resistentes y aislados. Excluido resistencia a ertapenem de *P. aeruginosa* por resistencia natural.

Los carbapenémicos son una alternativa muy eficaz en el tratamiento de *E. coli* productor de BLEE, sin datos de resistencia.

Cabe destacar la aparición de resistencia a carbapenémicos de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* productores de BLEE, tanto en el servicio de Cirugía como en la globalidad del hospital, siendo en estos casos el uso de colistina una alternativa más segura.

7.2- ESTUDIO DESCRIPTIVO EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA: PERIODO POST-PAMACTA.

PERIODO DE 01/10/2014 A 30/09/2015: Fase prospectiva

7.2.1.- EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA PATOLOGÍA INFECCIOSA

Sobre un total de 225 aislamientos realizados, en 134 muestras, tras la implantación de PAMACTA, se calcula la prevalencia de los microorganismos recogidos en la figura 17 (pre-PAMACTA), siguiendo su mismo orden:

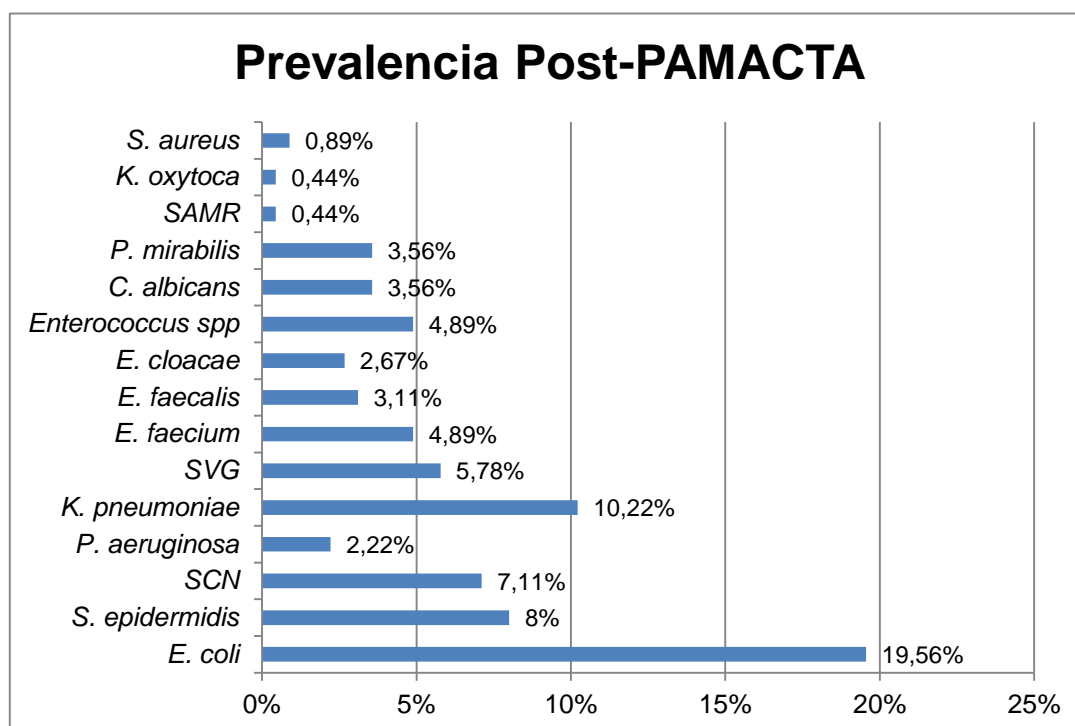


Figura 18: prevalencia de microorganismos sobre 225 aislamientos realizados en 1.633 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo post-PAMACTA. Véase figura 17. *SCN: estafilococo coagulasa negativo. *SVG: estreptococo viridans group. *SAMR: estafilococo aureus meticilin-resistente

Comparando los datos obtenidos con el figura 17, se objetiva que *E. coli* mantiene el primer puesto en prevalencia, con un ligero aumento de su peso, mientras que *K. pneumoniae* asciende al segundo lugar, duplicando casi su contribución a la patología infecciosa del servicio quirúrgico a estudio (6,27% en periodo pre-PAMACTA vs 10,22% en periodo post-PAMACTA).

P. aeruginosa pierde relevancia de forma sustancial en la patología infecciosa, con una prevalencia del 2,22% tras la implantación del programa, en torno a una tercera parte de su prevalencia en el periodo previo.

Comparando los datos de prevalencia de microorganismos en el servicio de Cirugía General y Digestiva del año previo a la implantación de PAMACTA y el año tras su implantación, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las especies estudiadas (anexo 3).

En el anexo 4 se recoge la prevalencia de microorganismos que representan el 80% de la patología infecciosa del servicio de Cirugía General y Digestiva tras la implantación de PAMACTA, en este caso sobre el total de muestras realizadas, 134.

En el anexo 5 se recoge la tabla con el 100% de los microorganismos aislados.

7.2.2.- INFORME DE SUSCEPTIBILIDAD ACUMULADA

Se recogen los datos de resistencia de los microorganismos más prevalentes en el servicio de Cirugía General y Digestiva según la figura 17, referentes a las penicilinas y carbapenémicos más empleados, en 1.633 pacientes ingresados de forma consecutiva en el periodo post-PAMACTA.

La resistencia se expresa mediante la relación de microorganismos resistentes al fármaco y el de aislados, en caso de que existan menos de 30 aislamientos para el microorganismo, y con el porcentaje de resistencia en caso contrario.

AMOXICILINA/CLAVULÁNICO	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso. SCN*: estafilococo coagulasa negativo.	<i>E. coli</i>	3	45,00%
	<i>S. epidermidis</i>	2	10/16
	SCN	2	4/6
	<i>K. pneumoniae</i>	20	1/19
	<i>E. faecium</i>	2	5/9
	<i>E. faecalis</i>	100	0/7
	<i>P. mirabilis</i>	8	1/7

Tabla 17: Resistencia a amoxicilina/clavulánico, sobre 225 aislamientos realizados en 1.633 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo post-PAMACTA. Excluidos *P. aeruginosa* y *E. cloacae* por resistencia natural a amoxicilina/clavulánico.

Se incrementa, con respecto a la fase retrospectiva, el porcentaje de resistencia de *E. coli*, mientras que se observa una tendencia al descenso de resistencia de *K. pneumoniae*.

PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso.	<i>E. coli</i>	8	12,50%
	<i>K. pneumoniae</i>	100	0/19
	<i>P. aeruginosa</i>	4	1/4
	<i>E. cloacae</i>	7	1/6
	<i>P. mirabilis</i>	100	0/7

Tabla 18: Resistencia a piperacilina/tazobactam, sobre 225 aislamientos realizados en 1.633 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo post-PAMACTA.

Del mismo modo que en el caso anterior, aumenta la resistencia de *E. coli* a este antimicrobiano y se observa una tendencia al descenso en el resto de microorganismos estudiados.

MEROPENEM	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso.	<i>E. coli</i>	100	0,00%
	<i>K. pneumoniae</i>	100	0/19
	<i>P. aeruginosa</i>	100	0/4
	<i>E. cloacae</i>	100	0/6
	<i>P. mirabilis</i>	100	0/7

Tabla 19: Resistencia a meropenem, sobre 225 aislamientos realizados en 1.633 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo post-PAMACTA.

IMIPENEM/CILASTATINA	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso.	<i>E. coli</i>	100	0,00%
	<i>K. pneumoniae</i>	100	0/19
	<i>P. aeruginosa</i>	100	0/4
	<i>E. cloacae</i>	100	0/6
	<i>P. mirabilis</i>	4	2/8

Tabla 20: Resistencia a imipenem/cilastatina, sobre 225 aislamientos realizados en 1.633 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo post-PAMACTA.

ERTAPENEM	Microorganismo	NNF*	Resistencia
NNF*: número necesario para un fracaso.	<i>E. coli</i>	100	0,00%
	<i>K. pneumoniae</i>	100	0/19
	<i>E. cloacae</i>	100	0/6
	<i>P. mirabilis</i>	100	0/7

Tabla 21: Resistencia a ertapenem, sobre 225 aislamientos realizados en 1.633 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD en periodo post-PAMACTA. Excluida *P. aeruginosa* por resistencia natural a Ertapenem.

De forma global con respecto a las tasas de resistencia a carbapenémicos, destaca la ausencia de cepas de BGN resistentes tras la implantación de PAMACTA, salvo 2 aislamientos de *P. mirabilis* resistentes a imipenem/cilastatina. Este dato resulta alentador, sobre todo en el caso de *P. aeruginosa*, donde los porcentajes de resistencia en la fase retrospectiva se situaban por encima del 20%.

7.2.3.- MICROORGANISMOS DE ALTA PRIORIDAD

De forma similar a la fase retrospectiva, se recogen los datos referentes a los microorganismos considerados de alta prioridad por el grupo PAMACTA, aislados en 1.633 pacientes y 19.538 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de CGD y en el conjunto del Hospital Universitario de Getafe, respectivamente, en el periodo posterior a la implantación de PAMACTA.

7.2.3.1.- A. baumannii:

No se aisló en ningún cultivo en el servicio de Cirugía General. Se obtuvo en 34 aislamientos en la globalidad del hospital.

Resistencia	Colistina	Imipenem/cilas	Meropenem
Hospital	0,00%	61,76%	61,76%

Tabla 22: resistencia de *A. baumannii* en el Hospital Universitario de Getafe (19.538 pacientes) en periodo post-PAMACTA.

7.2.3.2.- S. maltophilia:

No se obtuvo en ninguna muestra en el servicio de Cirugía General y se aisló en 49 aislamientos realizados en el hospital en su conjunto:

Resistencia	Minociclina	Colistina
Hospital	0,00%	42,86%

Tabla 23: resistencia de S. maltophilia en el Hospital Universitario de Getafe (19.538 pacientes) en periodo post-PAMACTA.

7.2.3.3.- E. faecium resistente a vancomicina:

Se aisló *E. faecium* en 13 ocasiones en el servicio de Cirugía General y en 103 aislamientos en el Hospital en su conjunto:

Resistencia	Vancomicina	Linezolid
Cirugía General	3/13	0/13
Hospital	12,62%	0,00%

Tabla 24: resistencia de E. faecium en el servicio de CGD (1.633 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (19.538 pacientes) en periodo post-PAMACTA. Si menos de 30 aislamientos: relación entre microorganismos resistentes y aislados.

Destaca el aumento de ERV en el hospital, 6,96% frente a 12,62%, tras la implantación de PAMACTA (véase tabla 12, apartado 7.1.3.3 de resultados).

7.2.3.4.- P. aeruginosa:

Se aisló en 5 muestras en el servicio de Cirugía General y Digestiva y en 396 en todo el hospital:

Resistencia	Meropenem	Imipenem	Piperacilina/Tazob	Colistina
Cirugía General	0/5	0/5	1/5	0/5
Hospital	24,68%	23,41%	41,98%	2,53%

Tabla 25: resistencia de P. aeruginosa en el servicio de CGD (1.633 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (19.538 pacientes) en periodo post-PAMACTA. Si menos de 30 aislamientos: relación entre microorganismos resistentes y aislados.

Frente a la ausencia de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos y colistina en el servicio de Cirugía General y Digestiva, destaca el aumento de las cifras de resistencia a meropenem e imipenem en la globalidad del hospital, en comparación al periodo previo a la implantación de PAMACTA (véase tabla 13, apartado 7.1.3.4 de resultados).

7.2.3.5.- SAMR:

Se aisló SAMR sólo en un cultivo en el servicio de Cirugía General y Digestiva y en 104 aislamientos en la globalidad del hospital:

Resistencia	Linezolid	Vancomicina	Daptomicina
Cirugía General	0/1	0/1	0/1
Hospital	0,00%	0,00%	1,92%

Tabla 26: resistencia de SAMR en el servicio de CGD (1.633 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (19.538 pacientes) en periodo post-PAMACTA. Si menos de 30 aislamientos: relación entre microorganismos resistentes y aislados.

No existen datos de SAMR resistente a linezolid ni vancomicina ni el servicio de Cirugía General y Digestiva ni en el hospital en su conjunto, mientras que la resistencia a daptomicina aumenta ligeramente.

7.2.3.6.- BGN productores de BLEE:

En el servicio de Cirugía General se aislaron BGN productores de BLEE en 9 muestras (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *P. mirabilis*). En el hospital en su conjunto se aislaron en 13 ocasiones.

En ningún caso se encontraron resistencias a carbapenémicos, pero sí resistencia a colistina en *E. coli*, *E. cloacae* y *P. mirabilis* productores de BLEE.

La proporción de BGN productores de BLEE en ambos casos fue la que expone a continuación, con las siguientes resistencias en los BGN productores de BLEE más frecuentes:

BGN productores BLEE	Cirugía General	Hospital
<i>E. coli</i>	55,56%	61,54%
<i>K. pneumoniae</i>	22,22%	15,38%
<i>E. cloacae</i>	11,11%	15,38%
<i>P. mirabilis</i>	11,11%	7,69%

Tabla 27: relación de BGN productores de BLEE en el servicio de CGD (1.633 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (19.538 pacientes) en periodo post-PAMACTA.

<i>E. coli</i> BLEE	Colistina	Pipera/Taz	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
Cirugía General	1/6	2/6	0/6	0/6	0/6
Hospital	1/8	2/8	0/8	0/8	0/8
<i>K. pneumoniae</i> BLEE					
Cirugía General	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Hospital	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

Tabla 28: resistencia de BGN productores de BLEE en el servicio de CGD (1.633 pacientes) y el Hospital Universitario de Getafe (19.538 pacientes) en periodo post-PAMACTA. Si menos de 30 aislamientos: relación entre microorganismos resistentes y aislados.

El espectro de BGN donde se aíslan BLEE disminuye con respecto al periodo previo, destacando un aumento de *E. cloacae* y *P. mirabilis*. *K. pneumoniae*, el actor principal a la hora de hablar de BLEE se sitúa en segundo lugar en frecuencia, sólo detrás de *E. coli*.

7.3.- EFECTO DE LA POLÍTICA ANTIBIÓTICA DE PAMACTA EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA

7.3.1.- ACTIVIDAD DE PAMACTA

Durante el periodo a estudio tras la implantación de PAMACTA, se cumplieron los criterios para revisión de tratamiento antibióticos en 66 episodios en 65 pacientes ingresados en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

A nivel epidemiológico, la edad media fue de $58,7 \pm 23,2$ años, con la siguiente distribución por sexos: 36,4% mujeres y 63,6% varones.

Se encontró algún factor de multirresistencia en 50 de los pacientes evaluados, siguiendo esta distribución:

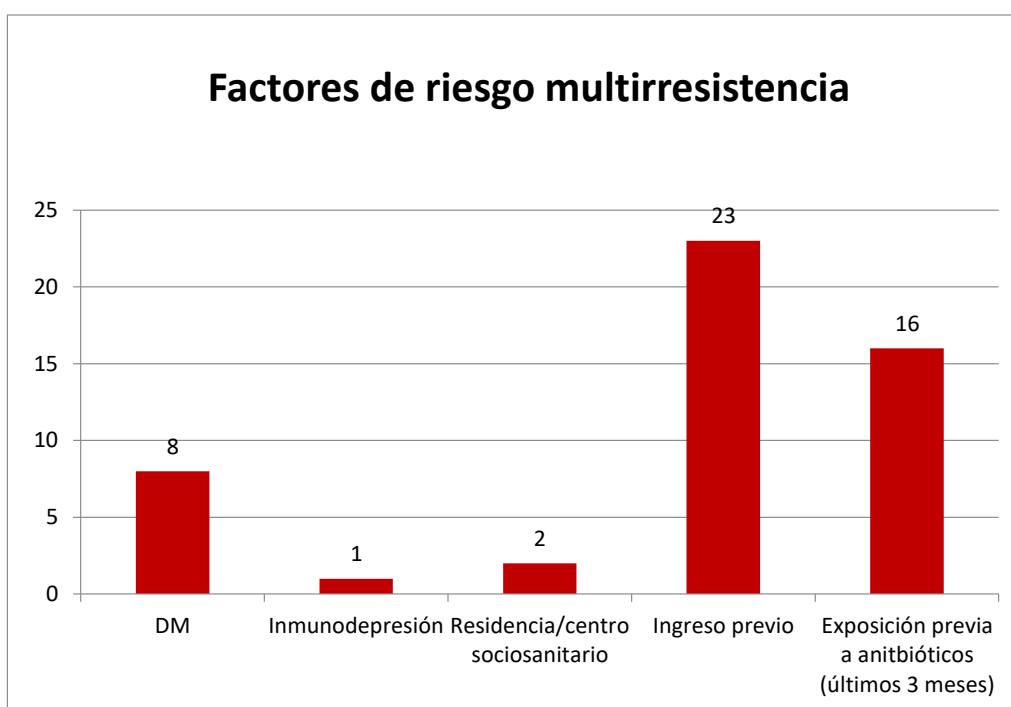


Figura 19: factores de riesgo de multirresistencia en los 65 pacientes cuyo tratamiento antibiótico fue revisado por PAMACTA.

Se obtuvo muestra para estudio microbiológico en el 92,42% de los episodios revisados.

Tras la revisión y discusión por parte del equipo PAMACTA, se transmitieron 51 recomendaciones, con la siguiente proporción según el tipo de recomendación realizada:

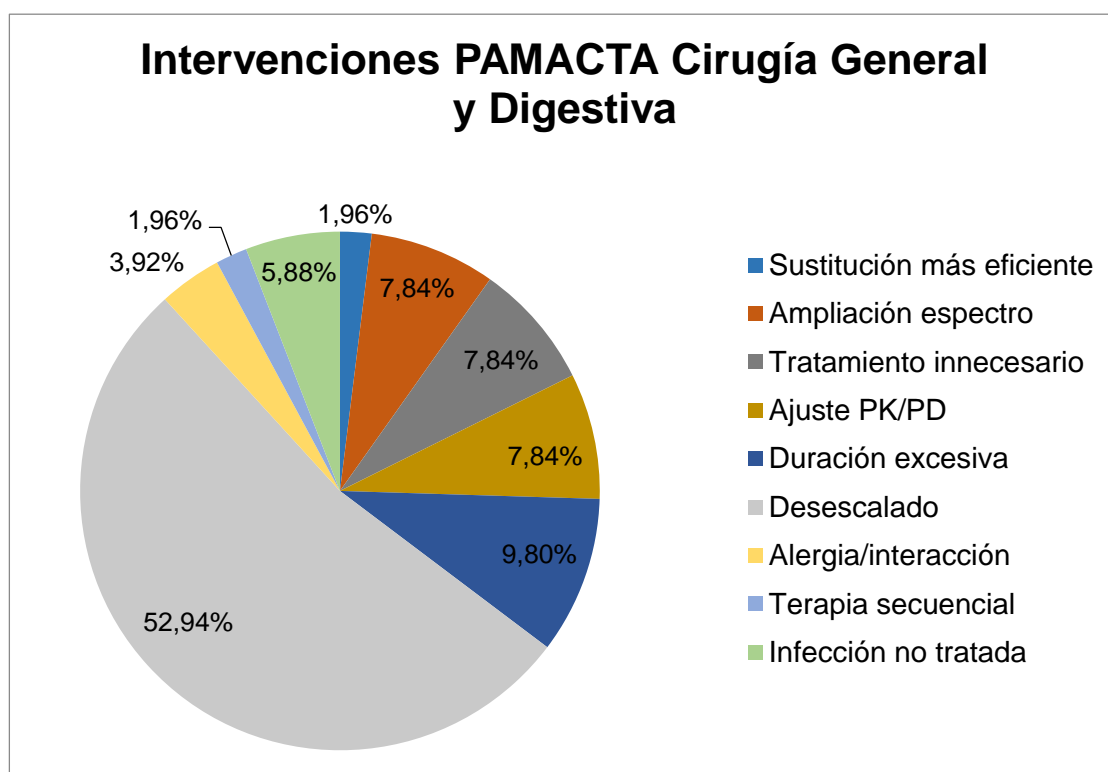


Figura 20: intervenciones realizadas por PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe durante el primer año de implantación del programa.

Más del 50% de las recomendaciones realizadas por el equipo PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva fueron referentes al desescalado. En segundo lugar, con una cifra cercana al 10% aparece la duración excesiva del tratamiento antimicrobiano.

El nivel de aceptación de las recomendaciones realizadas por PAMACTA se situó en el 62,74%.

7.3.2.- RACIONALIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN

Dado el amplio uso de meropenem en el servicio de Cirugía General y Digestiva en el periodo previo a la implantación de PAMACTA y la relevancia de la resistencia a dicho antibiótico durante el mismo periodo, se evalúa el impacto de PAMACTA centrado en el uso de meropenem.

Medimos la presión antibiótica en DOT, que nos da una estimación del consumo. El uso de meropenem se recoge como serie temporal desde el inicio del periodo pre-PAMACTA hasta el final del periodo post-PAMACTA, mostrando como punto de inflexión la implantación del programa en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

7.3.2.1.- Prescripción de meropenem en Cirugía General y Digestiva antes y después de la implantación de PAMACTA.

Se compara el uso de meropenem en DOT del servicio de Cirugía General y Digestiva antes y después de PAMACTA.

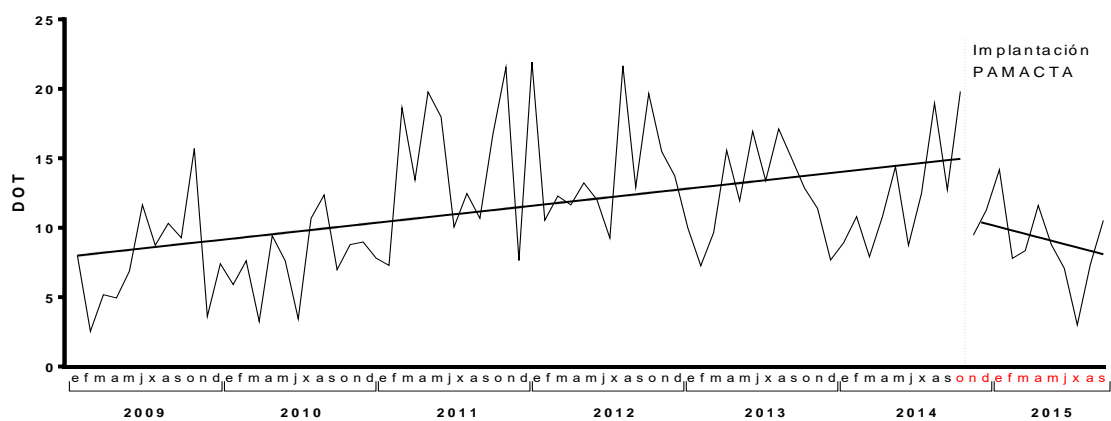


Figura 21: Serie temporal: DOT de Meropenem pre y post-PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

En la figura 21 se demuestra un claro descenso en el nivel de DOT de meropenem de forma inmediata en el momento de implantación de PAMACTA. Este efecto se mantiene a lo largo del periodo de implantación, mostrando una clara tendencia decreciente en DOT del antimicrobiano a estudio.

La comparación de DOT de meropenem en el servicio de Cirugía General y Digestiva del año previo a la implantación de PAMACTA frente al periodo post-PAMACTA muestra una $p=0,084$

7.3.2.2- Prescripción de meropenem en Cirugía General y Digestiva respecto al servicio de Medicina Interna y la globalidad del hospital.

Se compara el uso de meropenem en DOT del servicio de Cirugía General y Digestiva frente al servicio de Medicina Interna y el Hospital Universitario de Getafe en su conjunto, en el periodo previo y posterior a la implantación de PAMACTA.

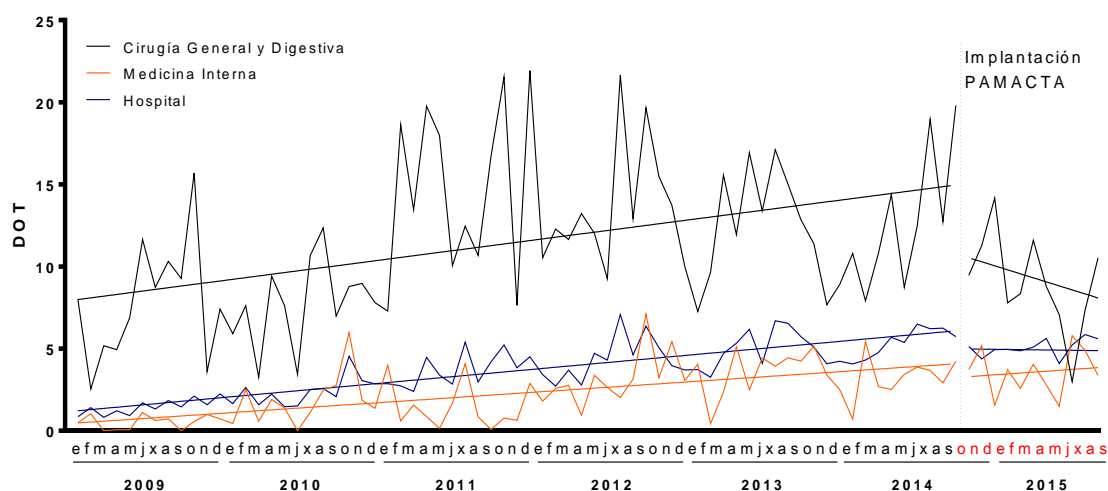


Figura 22: Serie temporal: DOT de meropenem en Cirugía General vs servicio de Medicina Interna y el Hospital en su conjunto, pre y post-PAMACTA.

La línea de DOT de meropenem pre-PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva se sitúa muy por encima, con una pendiente más creciente, de la obtenida en Medicina Interna y en el hospital en su conjunto. En el periodo post-PAMACTA, el uso de meropenem en el servicio quirúrgico a estudio, pese a continuar por encima de Medicina Interna y el hospital en su globalidad, sufre una caída marcada en su tendencia, que permite una ligera caída de la tendencia global del Hospital (figura 22).

Al contrario que en el servicio de Cirugía, el estudio comparativo realizado entre DOT de meropenem el año previo al programa y el año posterior a su implantación en Medicina Interna y en el Hospital Universitario de Getafe en su conjunto muestra una p claramente no significativa (Medicina Interna $p=0,672$, Hospital Universitario de Getafe en su conjunto $p=0,358$).

7.3.2.3.- Prescripción de meropenem respecto al resto de antibioterapia en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

Se compara el uso de meropenem en el servicio de Cirugía General y Digestiva con las penicilinas más empleadas y el resto de carbapenémicos, en el periodo previo y posterior a la implantación de PAMACTA.

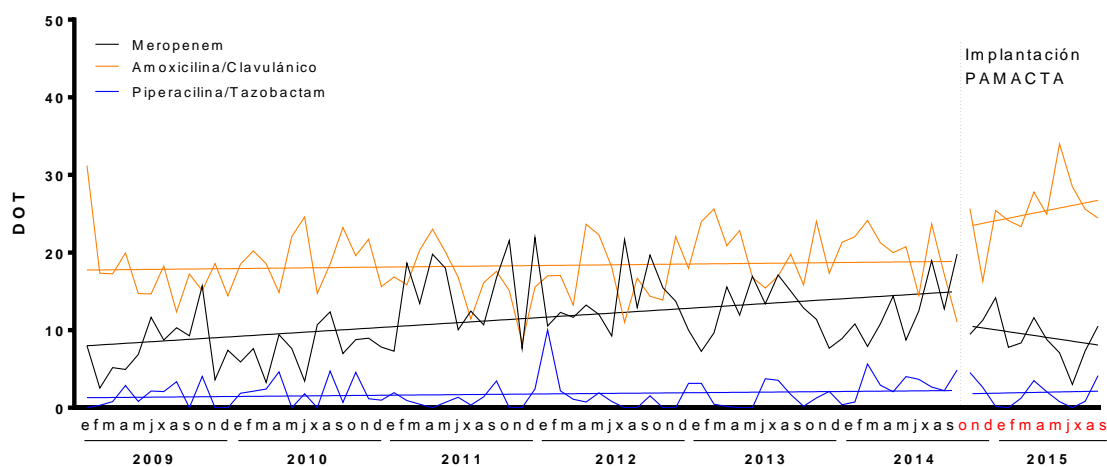


Figura 23: Serie temporal: DOT de meropenem vs: amoxicilina/clavulánico y piperacilina/tazobactam en Cirugía General, pre y post-PAMACTA.

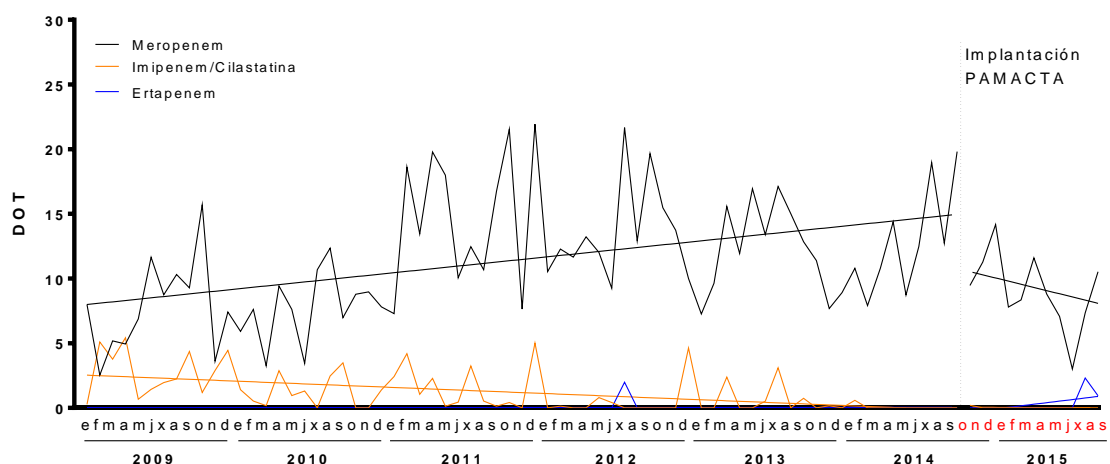


Figura 24: Serie temporal: DOT de meropenem vs: imipenem/cilastatina y ertapenem en Cirugía General, pre y post-PAMACTA.

En las figuras 23 y 24 se objetiva que, el descenso en el uso de meropenem en el servicio de Cirugía General y Digestiva tras la implantación de PAMACTA, produjo un aumento de la prescripción de amoxicilina/clavulánico, penicilina de menor espectro y menor coste, sin existir efecto compensatorio sobre piperacilina/tazobactam, penicilina con actividad anti-*Pseudomonas*, ni sobre otros carbapenémicos.

Comparando los datos obtenidos en el año previo a la implantación de PAMACTA y el periodo post-PAMACTA en la prescripción antibiótica en el servicio de Cirugía General y Digestiva, sólo se encuentran diferencias estadísticamente significativas en DOT de amoxicilina/clavulánico ($p=0,04$).

7.3.3.- ACTIVIDADES CORRECTORAS DE DESVIACIONES

7.3.3.1.- Representación temporal del envío de muestras a Microbiología cursadas en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

Se compara la tasa de recogida de muestras en el servicio de Cirugía General y Digestiva, antes y después de la implantación de PAMACTA.

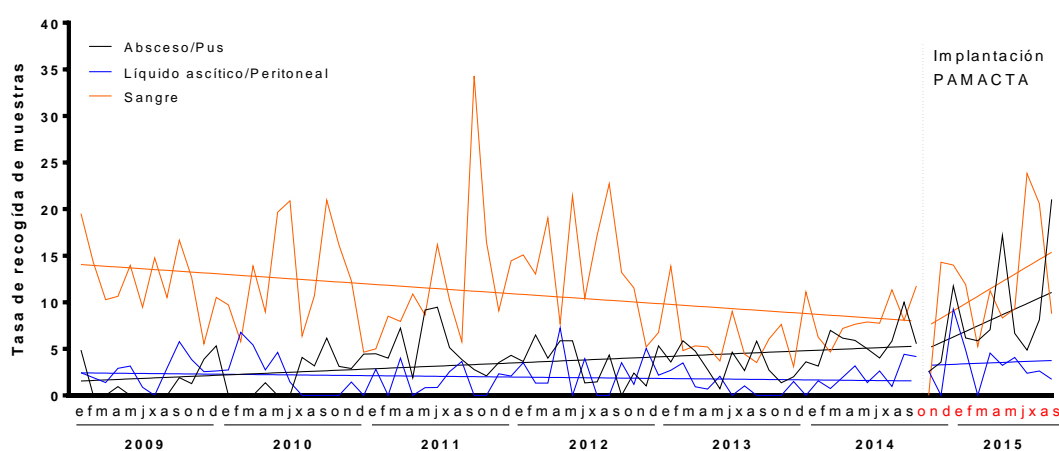


Figura 25: Serie temporal: tasa de recogida de muestras en el servicio de Cirugía General, estratificada según el tipo de muestra, antes y después de la implantación de PAMACTA.

Según la figura 25 se demuestra un aumento claro en la tasa de envío de muestras de sangre, absceso/pus y líquido ascítico/peritoneal, enviadas para estudio microbiológico, tras la implantación del programa.

El resto de muestras estudiadas mantienen una tendencia similar a la obtenida antes de la implantación de PAMACTA.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recogida de muestras entre el año previo a PAMACTA y el periodo tras su implantación (absceso/pus $p=0,205$; líquido ascítico/peritoneal $p=0,304$; hemocultivos $p=0,223$).

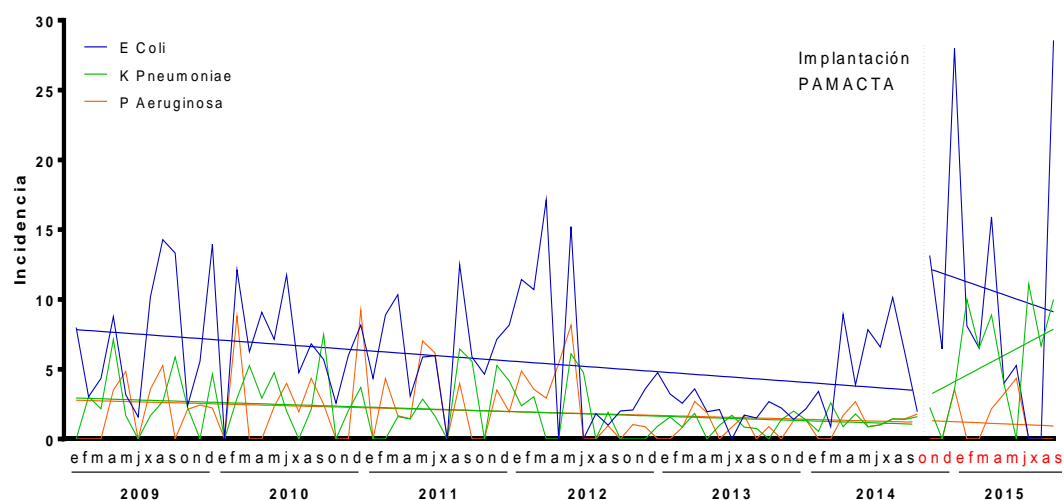


Figura 27: Serie temporal: incidencia de BGN (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) en el servicio de Cirugía General, antes y después de la implantación de PAMACTA.

Analizando los BGN más frecuentes de forma individual en el periodo previo a la implantación de PAMACTA, se produce un descenso progresivo en el tiempo de la incidencia de *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*. Tras la implantación de PAMACTA, la *K. pneumoniae* es el microorganismo que tiene más peso en el aumento de incidencia de BGN aislados en el servicio de Cirugía General y Digestiva (figura 27).

Comparando los datos obtenidos en el año previo a la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva frente al año tras su implantación, existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de BGN de forma global y de *K. pneumoniae* ($p=0,001$; $p=0,023$).

7.3.4.- PREDICCIÓN DE USO Y ESTIMACIÓN DE AHORRO

Se realiza una predicción de uso de meropenem y se compara con la curva real obtenida tras la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

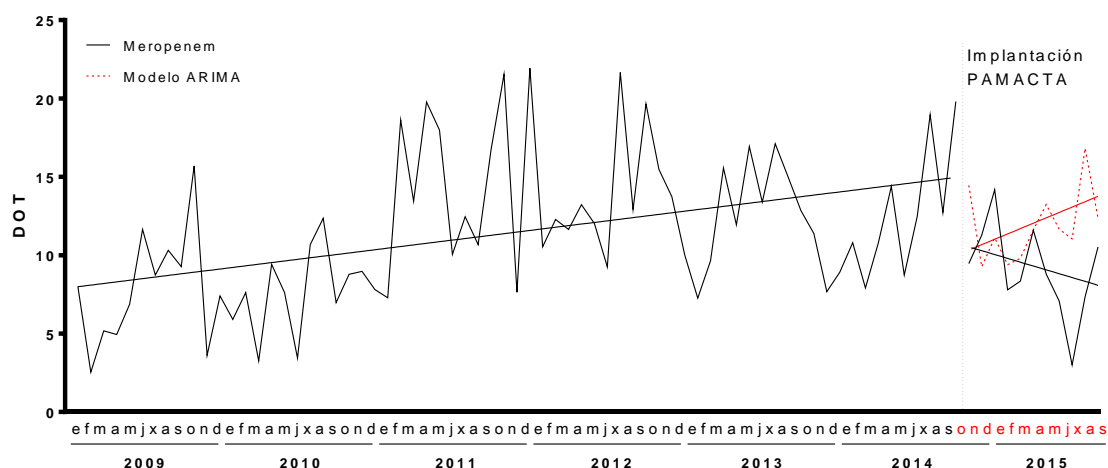


Figura 28: *Serie temporal: DOT de meropenem antes y después de la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General vs predicción de uso en DOT mediante modelo ARIMA.*

En la figura 28 se objetiva una relación inversa entre la tendencia real de DOT en el servicio de Cirugía General y Digestiva tras la implantación de PAMACTA, en claro descenso (véase figura 21), y la línea de tendencia de DOT obtenida de los valores predichos mediante modelización ARIMA, con una pendiente creciente.

La implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe en comparación a la predicción de uso de meropenem en caso de no haberse realizado dicho programa permitió un descenso del 24,8% del uso de meropenem, medido en DOT/100 ocupaciones/cama/día.

8.- DISCUSIÓN

8.- DISCUSIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema microbiológico, terapéutico, epidemiológico y de salud pública. El mal uso y el uso excesivo de los antibióticos son los factores más importantes que contribuyen a su auge actual y los más susceptibles a una intervención.

En pacientes con enfermedades infecciosas graves, la presencia de bacterias resistentes y el uso inapropiado y/o inadecuado de los antibióticos son factores independientes de mal pronóstico (Cosgrove, 2006).

Las recomendaciones nacionales e internacionales hacen hincapié en el empleo de programas PROA como piedra angular en la lucha contra la resistencia antimicrobiana (WHO, 2015; Plan Estratégico Nacional, 2014) y en la necesidad de extender su presencia en los centros hospitalarios (White House, 2015).

La necesidad médica no satisfecha más importante según una encuesta realizada en 2011 a miembros de la Red de Infecciones Emergentes de EEUU (Emerging Infections Network, EIN) es el manejo de las infecciones por BGN multirresistentes. El desarrollo de nuevos antibióticos y modelos PROA más agresivos son consideradas por los clínicos las estrategias más importantes para combatirlas (Hersh, 2012).

La relevancia de los programas de optimización de los antibióticos es tal que, a partir del año 2017 en EEUU, todos los hospitales que quieran ser acreditados y obtener certificados de calidad por la Joint Commission tendrán que cumplir con este estándar (Leed, 2016).

En la actualidad, gracias a la evidencia recogida en la literatura, la pregunta no es si hay o no que poner en marcha un PROA sino cómo debe implantarse, cómo escoger los objetivos concretos del programa y cómo reportar los resultados obtenidos tras su puesta en marcha.

Son dos los documentos de referencia para su implantación, con las directrices a tener en cuenta. A nivel internacional Dellit et al recogieron las recomendaciones realizadas por IDSA/SHEA (Dellit, 2007), con actualización en 2016 (Barlam, 2016); y a nivel nacional Rodríguez-Baño et al publicaron un documento de consenso entre GEIH-SEIMC-SEFH-SEMPSPH (Rodríguez-Baño, 2012).

Gran parte del éxito que puede alcanzar este tipo de estrategias está ligado al conocimiento de la situación de partida del centro o unidad donde PROA se va a implantar, y además medir se considera como la parte inicial del mismo. Si no sabemos que debemos mejorar, no podremos conseguirlo.

Así, en la presente tesis doctoral, el estudio de la patología infecciosa antes de la implantación de PAMACTA nos permitió reconocer las áreas de mejora a nivel local. En el servicio de Cirugía General y Digestiva fueron:

- Consumo creciente de meropenem (véase figura 21 del apartado 7.3.2.1 de resultados).
- Descenso de la incidencia de BGN en muestras microbiológicas (véase figura 26 del apartado 7.3.3.2 de resultados).
- Cifra alarmante de resistencia a carbapenémicos de *P. aeruginosa* (véase tabla 13 del apartado 7.1.3.4 de resultados).

Resulta paradójico el aumento de la prescripción de meropenem asociado a un descenso de BGN en los aislamientos microbiológicos, ya que el meropenem es un carbapenémico utilizado principalmente en el tratamiento de infecciones por BGN resistentes. De esta forma, si consumimos cada vez más meropenem y aislamos cada vez menos BGN, o bien existe un uso excesivo de meropenem en el servicio de Cirugía General y Digestiva, o bien un descenso en la toma de muestras para estudio microbiológico. Y en última instancia, un uso excesivo de meropenem puede contribuir a la creciente tasa de resistencia de *P. aeruginosa*.

Los PROA son la acción que debe ir dirigida a situaciones concretas locales. La tríada “más consumo de meropenem - menos BGN aislados - más resistencia a carbapenémicos” fue el objetivo inicial en la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe, con el foco en el uso de meropenem y el envío de muestras para estudio microbiológico.

La literatura es pobre en lo referente a la implantación de estrategias tipo PROA en servicios quirúrgicos. El área de posible mejora en el uso racional de antibióticos y la seguridad del paciente es mayor que en otros servicios, la prescripción se puede hacer mucho mejor.

Por todo ello, este trabajo surge del requerimiento de conocer los resultados de un programa PROA tras su primer año de implantación en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe.

Este estudio está diseñado para conocer el efecto de una acción básica y busca mostrar una primera imagen obtenida tras la implicación de un servicio quirúrgico en la lucha contra resistencia antimicrobiana y en la importancia del uso racional de antibióticos. Gran parte de las limitaciones presentes en esta tesis doctoral parten de la amplitud del trabajo realizado y del periodo de seguimiento realizado de tan sólo un año.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

A.- MIEMBROS DEL EQUIPO PROA

Los PROA son programas de calidad y la Comisión de Infecciones de los centros hospitalarios, los marcos de referencia natural para su diseño e implantación (Drew, 2009).

El brazo ejecutor del programa debe ser un grupo de trabajo y hay múltiples recomendaciones en la literatura sobre su formación. Existen puntos comunes, como ser un equipo multidisciplinar, lo que permite ver la situación desde diferentes prismas, y tener un número reducido de miembros, lo que facilita la organización del trabajo diario y las reuniones que se deben realizar de forma periódica (Dellit, 2007; Cosgrove, 2011).

Según las directrices nacionales e internacionales, los elementos personales que no deben faltar son un microbiólogo, un clínico experto en enfermedades infecciosas y un farmacólogo clínico (Dellit, 2007; Rodríguez-Baño, 2012). En función de la infraestructura hospitalaria se pueden añadir más miembros al equipo ejecutor del programa, siempre que se estimen necesarios por parte de la Comisión de Infecciones (Cisneros, 2014b). Pero sería un error retrasar la implantación de una estrategia PROA en un centro por la falta de disponibilidad de algunos componentes humanos considerados obligatorios según la literatura, como un experto en enfermedades infecciosas. Así, en hospitales con menos recursos, un clínico con interés en el tema de la resistencia antimicrobiana podría adquirir ese rol.

La literatura recomienda que el encargado de llevar la batuta dentro del equipo PROA sea o el farmacólogo o el clínico experto en enfermedades infecciosas (Rodríguez-Baño, 2012).

En nuestro equipo PAMACTA, el liderazgo recae sobre el farmacéutico especialista en Farmacología Clínica. Es el encargado de revisar diariamente los tratamientos antibióticos de los pacientes ingresados y de seleccionar aquellos que cumplen los criterios de inclusión.

En lo que implica a los servicios quirúrgicos, los cirujanos tienen que tomar papel en la problemática de la resistencia antimicrobiana para aumentar su conciencia sobre el uso racional de la antibioterapia (Sartelli, 2016a; Sartelli, 2016c). Su participación de forma activa en programas PROA es clave para su éxito en este ámbito, ya que hace que se perciban por el resto de especialistas como una herramienta valiosa para colaborar, aprender y mejorar en el cuidado y la seguridad por el resto de especialidades (Duane, 2013; Çakmakçi, 2015).

Conscientes en nuestro servicio de su relevancia, un especialista en Cirugía General y Digestiva participa de forma directa en el grupo PAMACTA desde su formación en el Hospital Universitario de Getafe, hecho diferencial de nuestro estudio con respecto a la mayoría de la literatura publicada. Su inclusión en el equipo de trabajo aporta una visión de la enfermedad infecciosa, en especial de la IIA, desde un prisma diferente, hace que las recomendaciones realizadas por PAMACTA se perciban como más cercanas y ejerce un efecto educativo mayor dentro del servicio.

Se ha observado un alto impacto de la actividad de PAMACTA en la prescripción antibiótica del servicio de Cirugía General y Digestiva, a lo que debemos sumar la inmediatez de dicha acción. Aunque no es objeto de esta tesis, y por tanto no ha sido cuantificado específicamente, queda demostrada de forma implícita la validez del modelo PAMACTA, que descansa en la labor de liderazgo a nivel del servicio, en nuestro caso Cirugía General y Digestiva.

La presente tesis doctoral refrenda la actividad del equipo PAMACTA y busca su continuidad. La inclusión de especialistas en Cirugía General y Digestiva en los grupos PROA ha de ser la norma y no la excepción, ya que estos profesionales actúan como líderes en el manejo de las enfermedades

infecciosas, como referencias educativas, sobre todo de los especialistas en formación, y como transmisores de las recomendaciones realizadas.

En el documento fundacional de PAMACTA, se plantea la inclusión de un representante de cada servicio hospitalario para que actúe como transmisor de las recomendaciones en los departamentos y como líder de referencia en patología infecciosa entre sus compañeros de trabajo. Esperamos poder implantar estrategias similares a la recogida en la presente tesis doctoral en otros servicios hospitalarios del Hospital Universitario de Getafe y analizar los resultados obtenidos de ello.

B.- APOYO INSTITUCIONAL DEL PROGRAMA

La dedicación del personal y el coste de mantenimiento del programa pueden ser una de las principales barreras para la implantación de un PROA y puede minar sus efectos. La disponibilidad de personal con exclusividad que reciba una compensación económica adecuada asegurada por los gestores hospitalarios podría evitarlo y conseguir una mejora aún más relevante en los resultados obtenidos con este tipo de programas (Dellit 2007, Drew 2009).

Los miembros de nuestro equipo PAMACTA se reúnen de forma presencial una vez por semana, durante aproximadamente dos horas. Ninguno de ellos tiene dedicación exclusiva, lo que puede suponer una carga asistencial, que en la mayoría de los casos se palia con la recompensa personal del beneficio que se está realizando, sin ser una prima económica la que reciben.

El carácter temporal de las reuniones, el personal implicado en el programa y su dedicación depende de la situación económica del centro hospitalario o región donde se vaya a implantar. En nuestro caso, con la mejora

de la situación económica que se prevé por parte de la esfera política, se podría modificar la cadencia temporal de la reuniones o incluso incluir personal con dedicación exclusiva al programa, lo que podría llevar a mejorar los resultados obtenidos.

La administración debe entender que se ahorran más recursos de los que se consumen con este tipo de estrategias, de tal modo que la inversión inicial necesaria para su puesta en marcha retorna (Dellit 2007). La literatura reporta una horquilla de ahorro anual que va desde 200.000 hasta 900.000 dólares (LaRocco 2003, Bantar 2003, Ruttiman 2004, Patel 2008). Así por ejemplo, Vettese et al estimaron en 121.300 dólares el coste medio anual de un modelo de auditoría prospectiva y feedback implantado en un hospital norteamericano de 253 camas, lo que tradujo un ahorro anual de más de 200.000 dólares gracias al programa (Vettese 2013). Aún con las cifras de ahorro asociadas a la implantación de este tipo de programas, no hay que olvidar que el beneficio económico es objetivo secundario y que la mejora en los resultados clínicos debe primar sobre el ahorro (Gerding, 2001).

Esperamos poder determinar en próximos estudios los costes ligados al mantenimiento de nuestro programa y los beneficios económicos obtenidos, no sólo derivados del descenso del consumo de antibióticos, sino del descenso de la estancia hospitalaria y del uso de antibióticos intravenosos.

C.- TIPO DE ESTRATEGIA PROA

Han sido múltiples las estrategias que se han llevado a cabo en el contexto de los PROA (Dellit, 2007; Cosgrove, 2011; Rodríguez-Baño, 2012). De forma general se pueden clasificar en dos grandes grupos: activas restrictivas y activas no restrictivas, que difieren en la disponibilidad de los antibióticos para el prescriptor.

En las estrategias restrictivas, el uso de determinados antibióticos debe ser autorizado, de una u otra forma, por algún miembro del equipo. Las estrategias no restrictivas se basan en una asesoría sobre el tratamiento antimicrobiano por parte de un equipo PROA, del que sale una recomendación transmitida al clínico responsable que puede aceptar o rechazar según su criterio manteniendo así su autonomía (Dellit, 2007).

El elemento central de un PROA debe estar constituido por una estrategia de pre-autorización (restrictiva) y/o auditoría prospectiva y feedback (no restrictiva), existiendo una recomendación fuerte con evidencia de moderada calidad al respecto (Barlam, 2016). Pero en la literatura hay pocos datos que demuestren el beneficio de una sobre otra y no hay estudios randomizados que comparen los dos tipos de estrategias. En una revisión Cochrane (Davey, 2007) los autores concluyen con la preferencia de las estrategias restrictivas si la necesidad es urgente, planteando los siguientes resultados:

- En términos de prescripción: las medidas restrictivas tienen mayor efecto el primer mes y a los 6 meses, pero la diferencia se disipa a los 12 meses. Se encuentra una pequeña diferencia en favor de las medidas no coercitivas a los 24 meses.
- En términos de microbiología: las estrategias restrictivas tienen un mayor efecto a los 6 meses, pero este se torna en favor de las medidas no coercitivas a los 24 meses.

El modelo elegido en el Hospital Universitario de Getafe para la implantación de PAMACTA fue una estrategia activa no restrictiva basada en auditoría prospectiva y feedback. En nuestro esquema, las recomendaciones consensuadas por el equipo se transmiten de forma verbal al clínico responsable del paciente, que puede aceptarla o no. No se prescinde de la acción del médico sobre el paciente.

La elección de nuestro modelo PROA a implantar se basó en la principal ventaja de este tipo de estrategias, el mantenimiento de la autonomía y de la responsabilidad del clínico sobre el paciente, ya que la aceptación de un criterio restrictivo procedente de alguien ajeno al paciente suele tener un impacto negativo sobre el prescriptor (Barlam, 2016).

Con la implantación de un PROA, los clínicos se pueden sentir fiscalizados y creer que el objetivo es que dejen de prescribir, principal inconveniente que se achaca sobre todo a los modelos restrictivos. Para mantener la autonomía del médico prescriptor, la literatura recomienda establecer una relación personal con el clínico para crear credibilidad y respeto, dar mensajes claros y dirigidos a modificar el hábito de prescripción e implicar al clínico en la prescripción teniendo contacto frecuente con él (Sbarbaro 2001).

En nuestro estudio, este efecto se consigue haciendo partícipe del equipo PAMACTA a uno de los facultativos del servicio donde se va a implantar, en este caso Cirugía General y Digestiva. Existe de este modo, una relación más cercana, de tú a tú, entre compañeros de trabajo, y se percibe que la recomendación proviene de alguien, al igual que el prescriptor, preocupado por el paciente, beneficiario final de la recomendación realizada.

D.- CONOCIMIENTO DE LA SITUACIÓN INICIAL

En la definición de PROA se incluye el concepto de medir como parte de las intervenciones que se deben llevar a cabo (Gerding, 2001). Existe consenso general sobre la importancia de analizar la situación de partida del servicio o centro hospitalario donde se van a implantar, ya que permite dirigir las actuaciones de mejorar hacia ese foco y alcanzar el éxito del programa (Dellit, 2007). Se deben conocer los datos de consumo de fármacos, los niveles de

resistencia local y las áreas de mejora (Badía-Perez, 2016). Si no se conoce lo que se puede mejorar, es muy improbable que se consiga el efecto deseado.

En nuestro servicio, el estudio de la situación de partida nos permitió poner el foco sobre el problema más relevante: el creciente uso de antibióticos de amplio espectro, sobre todo carbapenémicos. Este hecho es frecuente en los servicios quirúrgicos donde el umbral de riesgo que se asume por parte del facultativo suele ser bajo y concuerda con la tendencia actual de empleo de antibióticos de amplio espectro con toma de cultivos para el desescalado, una de las bases del uso racional de antibióticos. Este aumento de los carbapenémicos en el servicio de Cirugía General y Digestiva provocó una consiguiente alta tasa de resistencia dentro del servicio. Especialmente alarmante es el caso de *P. aeruginosa*, con una tasa de resistencia a meropenem de 21,25% y a imipenem/cilastatina de 27,71%, similares a las recogidas en la literatura.

El objetivo inicial de la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Getafe fue el uso de carbapenémicos, porque era lo que más preocupaba y porque las estrategias se deben dirigir hacia acciones concretas.

Una vez puesto en marcha el programa y alcanzados los objetivos iniciales propuestos, la reevaluación de la situación microbiológica nos permitirá escoger nuevas de dianas de actuación.

E.- BASE DE DATOS Y SISTEMAS INFORMÁTICOS

La actuación de un PROA tiene una secuencia temporal clara, primero conocer la situación de partida, segundo actuar según las áreas de mejora detectadas y tercero medir sus efectos.

Las bases de datos son una pieza clave en las tres fases de su actividad. Facilitan la puesta en marcha de actividades ligadas a programas PROA como:

- ✓ Monitorizar de forma automática datos microbiológicos y de susceptibilidad.
- ✓ Detectar áreas de necesidad de mejora.
- ✓ Medir la adherencia a protocolos y detectar desviaciones del mismo.
- ✓ Analizar las recomendaciones realizadas y su aceptación.
- ✓ Medir el impacto de su implantación.

La base de datos empleada en la presente tesis doctoral se denomina WASPSS (*Wise Antimicrobial Stewardship Program Support System*). Es un proyecto conjunto del Hospital Universitario de Getafe y la Universidad de Murcia y está financiado por el Ministerio de Economía y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

WASPSS integra los datos procedentes de los servicios hospitalarios de Farmacia, Análisis Clínicos y Microbiología, informatizados previamente pero de forma independiente. Tiene capacidad de lectura retrospectiva y es sostenible en el tiempo.

WASPSS obtiene de forma automática los datos microbiológicos y de resistencia local en nuestro hospital previo a la implantación de PAMACTA, imprescindibles para dirigir las estrategias de uso racional de antibióticos hacia aquellos ámbitos susceptibles de mejora y para conocer los resultados en términos de consumo de antibióticos y de resistencia tras la implantación de PAMACTA.

Permite también, realizar una visión integral del tratamiento del paciente, a través de un esquema temporal del episodio que facilita el acceso al equipo PAMACTA. Genera alertas que permiten seleccionar los casos a discutir en las reuniones periódicas de PAMACTA, y sobre ellas, poder establecer

recomendaciones que se transmiten a los clínicos. De este modo, permite que se almacenen los resultados obtenidos sobre las recomendaciones realizadas.

El desarrollo de esta herramienta informática está inspirado en los CDSS, sistemas informáticos de apoyo a la decisión clínica, elemento que puede formar parte de un modelo PROA (Dellit, 2007). Estos sistemas deben entenderse como sistemas de consulta para asistir y hacer más sencillo el acto de prescribir, es decir, como un complemento más del que dispone el clínico, y en ningún momento sustituir al juicio clínico.

Uno de los campos de mejora de nuestro programa PAMACTA es la integración de WASPPS en el trabajo diario de los clínicos, ya que el Hospital Universitario de Getafe carece, a día de hoy, de una historia clínica electrónica que permita integrar la actividad de WASPSS. Actualmente, la gerencia del centro está dirigiendo sus esfuerzos hacia su implantación, lo que permitiría ampliar las aplicaciones de WASPSS. La globalización de la historia clínica electrónica es un paso previo necesario para poder emplear WASPSS con otros fines. Permitiría, por ejemplo, incluir protocolos de profilaxis y tratamiento empírico, lo que podría generar una mayor adherencia a ellos como ya se ha demostrado en la literatura en otras intervenciones (Pestotnik, 2005).

La principal ventaja de esta herramienta informática es que se deja un sistema de vigilancia automática que reporta los datos microbiológicos y de susceptibilidad acumulada y analiza a más largo plazo el impacto del programa. Sin el soporte informático adecuado, la implantación de PAMACTA no habría sido posible sólo con los recursos manuales.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A.- MICROBIOLOGÍA

El conocimiento de la microbiología y los patrones de resistencia a nivel local es piedra angular para la implantación de programas de optimización de antibióticos. Nos facilita la adaptación local de las guías clínicas internacionales en profilaxis quirúrgica y tratamiento empírico de las infecciones y nos permite auditar la situación de partida para la implantación de un PROA y conocer los resultados obtenidos tras la implantación del programa (Dellit, 2007; Rodríguez-Baño, 2012; Barlam, 2016).

Según lo recogido por Hawser et al, los microorganismos aislados con más frecuencia en IIA durante 2010 y 2011 son, siguiendo este orden, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, tanto en Europa como el resto de áreas geográficas estudiadas (Hawser, 2015). El mismo espectro se recoge en los grupos de Estudio para la Monitorización de tendencias de resistencia antimicrobiana (SMART-España) entre el año 2002 y 2010 (Cantón, 2011). Pero no debemos olvidar que, con frecuencia, en las IIA se asocia flora aerobia y anaerobia, ya que las bacterias aerobias consumen el oxígeno disponible y fomentan el desarrollo de las anaerobias.

Existen múltiples factores que pueden afectar a la flora encontrada en un paciente, como pueden ser las comorbilidades del paciente, estancia hospitalaria prolongada previa, ser portador de catéteres o haber recibido antibióticos anteriormente (Laterre 2006, Montravers 2009, Barshak 2016).

En la presente tesis doctoral llevamos a cabo una descripción epidemiológica del servicio de Cirugía General y Digestiva, de la que no se disponía hasta ahora. Incluimos todos los aislamientos realizados como primer cultivo a los pacientes ingresados, sin limitarnos a los obtenidos en caso de

infección intraabdominal (IIA), lo que aporta una primera imagen de la situación microbiológica del servicio y puede ayudar a la toma de decisiones del clínico cuando se enfrenta a una infección, cuyo foco puede ser desconocido en el momento inicial.

La estratificación de la epidemiología infecciosa en Cirugía General y Digestiva es uno de nuestros próximos campos de trabajo, poniendo especial foco en la IIA y en el papel de los hongos en la patología infecciosa. El uso del software informático empleado en esta tesis nos permitirá estratificar los datos microbiológicos y de antibiograma obtenidos en función de criterios como el tipo de patología, el tipo de intervención y/o el tiempo de ingreso hospitalario y podría poner de manifiesto la relevancia de determinados microorganismos en determinadas situaciones o enfermedades infecciosas.

En el periodo pre-PAMACTA (desde 1/01/2009 hasta 30/09/2014), los microorganismos aislados con más frecuencia en nuestra serie fueron *E. coli* (17,89%), *S. epidermidis* (9,73%), *SCN* (8,49%), *P. aeruginosa* (6,59%), y *K. pneumoniae* (6,27%). La aparición en segundo y tercer lugar de cocos Gram positivos posiblemente traduce la inclusión en el estudio de todo tipo de muestras, ya que estos microorganismos son aislados con menor frecuencia en IIA (Hawser, 2015). Los tres BGN más frecuentes en la IIA están presentes en 3 de cada 10 aislamientos realizados en el servicio de Cirugía.

Si nos fijamos en los mismos datos post-PAMACTA (desde 1/10/2014 hasta 30/09/2015), el papel de *K. pneumoniae* se hace más relevante, al igual que lo objetivado en la literatura reciente, y asciende hasta el segundo puesto con una prevalencia superior al 10%, casi dos veces mayor a lo recogido en el periodo previo (Hawser, 2015). Este hecho pone de manifiesto la tendencia actual en infecciones quirúrgicas, donde esta especie está adquiriendo un papel cada vez más destacado. La pérdida de peso de *P. aeruginosa* en la patología infecciosa del servicio de Cirugía General y Digestiva es el otro dato a subrayar, su prevalencia cae hasta una tercera parte, de 6,27% a 2,22%, tras la implantación de PAMACTA. Pese a no ser objetivo directo del programa, su

foco en la alta tasa de resistencia de esta especie se ha traducido en una disminución en su prevalencia de aislamientos en este servicio.

B.- INFORME DE SUSCEPTIBILIDAD ACUMULADA

Los estudios de vigilancia epidemiológica en un centro hospitalario son necesarios para monitorizar la susceptibilidad antimicrobiana y proporcionan datos para adaptar las pautas empíricas de tratamiento a nivel local (Cantón, 2011).

Existe una amplia variabilidad en términos de resistencia antimicrobiana según el área geográfica estudiada en la literatura, de especial importancia si nos referimos a resistencia a carbapenémicos. La susceptibilidad de *E. coli* a carbapenémicos se sitúa por encima del 99% en casi todas las regiones. En el caso de *K. pneumoniae* las cifras más altas de resistencia se encuentran en Latinoamérica y Oriente Medio con un porcentaje en torno al 10% y en India con casi un 50% (Gelband, 2015). La resistencia de *P. aeruginosa* se sitúa por encima del 20% en todas las áreas recogidas, destacando Latinoamérica superior a un 30% (Hawser, 2015).

En el estudio del periodo previo a la implantación de PAMACTA, encontramos cifras similares a las obtenidas en la literatura en nuestra región geográfica. La resistencia de *P. aeruginosa* a meropenem, con un 21,25%, y a imipenem/cilastatina, con un 27,71%, está situada en el mismo grado de alerta mundial y nacional. En el caso de *K. pneumoniae*, la resistencia a meropenem e imipenem/cilastatina se sitúa en el 2,53% y a ertapenem en 1,18%.

Tras la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva, los datos obtenidos no son suficientes para mostrar efectos sobre la resistencia ya que el seguimiento es corto, pero sí puede intuirse una ligera

tendencia. Durante su primer año de implantación, se aisló *P. aeruginosa* sólo en 4 muestras realizadas como primer cultivo en el servicio de Cirugía General y Digestiva, y en todos los casos fueron susceptibles a carbapenémicos. Por el contrario, si nos referimos a los mismos datos obtenidos en el mismo periodo post-PAMACTA en la globalidad del Hospital Universitario de Getafe, la resistencia a meropenem e imipenem/cilastatina de este microorganismo experimentó un incremento de 11,16% y 14,48% previo a PAMACTA frente a 24,68% y 23,41% tras la implantación de PAMACTA, respectivamente.

La misma tendencia se observa en las muestras con *K. pneumoniae*, donde no existen datos de resistencia a carbapenémicos en ninguno de los 19 aislamientos obtenidos en el servicio de Cirugía General y Digestiva durante el primer año de actividad de PAMACTA.

Sin olvidar que la resistencia antimicrobiana es multifactorial y que por este motivo es difícil establecer una relación causa-efecto con una acción única, de estos datos se puede inferir que la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva influyó en un descenso de la resistencia a carbapenémicos de BGN.

Varios de los efectos demostrados en la literatura por estrategias PROA pueden contribuir al descenso de la resistencia antimicrobiana: la disminución del uso de antimicrobianos, la menor duración de los tratamientos, el aumento de tratamientos vía oral o el descenso de la estancia hospitalaria. Sería interesante poder determinar el peso que cada uno de estos factores puede tener en el descenso de la resistencia y si la disminución de la estancia hospitalaria ejerce un efecto por sí sola.

La evidencia de efectos sobre resistencia antimicrobiana no es sólida, aunque hay experiencias publicadas en la literatura que reportan cambios tras la implantación de estrategias PROA (Dellit, 2007). Así, por ejemplo, ya en 1997, White et al publicaron un aumento de la susceptibilidad a betalactámicos y quinolonas tras el uso de formularios de restricción para determinados antibióticos parenterales (White, 1997). Lewis et al en 2012, tras una estrategia

de restricción de ciprofloxacino, reportaron un descenso superior al 13% de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y ciprofloxacino (Lewis, 2012). Resultados similares publicaron Messadi et al en 2008 en una Unidad de Grandes Quemados (Messadi, 2008). En un estudio publicado por Cook et al con un periodo de seguimiento de 10 años, se ha demostrado que este efecto se mantiene a largo plazo (Cook, 2011).

En resumen, la falta de evidencia definitiva del impacto de los programas PROA sobre la resistencia antimicrobiana es debida a la dificultad en la medida de los resultados, más que al hecho de que estos programas no sean eficaces al respecto (Cosgrove, 2011).

El tiempo de seguimiento juega un papel clave en la medida del efecto de una estrategia PROA sobre la resistencia. El periodo de seguimiento en nuestro estudio sobre PAMACTA es de un año, presumiblemente corto para ver reflejados efectos medibles sobre resistencia antimicrobiana. Pero dejamos un sistema automático de vigilancia microbiológica que nos permitirá obtener informes de susceptibilidad que pueden reportar cambios derivados a largo plazo de nuestro programa.

C.- EFECTO DE PAMACTA

El objetivo principal de un programa de optimización de antibióticos es llevar a cabo un tratamiento óptimo que produzca los mejores resultados clínicos, con la mínima toxicidad y el menor impacto sobre la resistencia (Gerding, 2001). Medir el efecto de un PROA es difícil, ya que muchos de los indicadores que se utilizan son de naturaleza multifactorial y no dependen del efecto único del programa.

La medida óptima de la efectividad de un PROA son los resultados clínicos, pero tienen una naturaleza subjetiva y son difíciles de evaluar en ensayos clínicos. Por ende, el objetivo inicial suele ir dirigido al consumo de antibióticos, y si se busca mejorar la seguridad del paciente, debe ser la tasa de aceptación del programa: número de intervenciones y recomendaciones aceptadas en las estrategias de auditoría prospectiva y feedback, o adherencia al protocolo en los modelos de pre-autorización.

En los resultados de nuestro estudio no hacemos referencia a datos clínicos ni a morbilidad. Es difícil cuantificarlos objetivamente y atribuirles una relación directa causa-efecto con la implantación de este tipo de estrategias, por lo que la mayoría de los estudios publicados en la literatura utilizan el uso de antibióticos para medir el efecto de PROA, al igual que la presente tesis doctoral. Aunque la medida más empleada para medir consumo de fármacos es la DDD, nosotros hemos escogido la DOT para referirnos al uso de antibióticos porque permite hacer una estimación de la presión antibiótica.

La mayoría de las experiencias publicadas en la literatura son de un solo centro, de corta duración, de baja calidad metodológica y con grandes variaciones en diseño, población a estudio, estrategia PROA implantada, grupo a comparar y evaluación de los resultados obtenidos (Wagner, 2014). Pero todos demuestran cifras de descenso en el uso de antibióticos entre un 22% y un 36% (Dellit, 2007).

Estos datos se mantienen independientemente del tamaño del centro hospitalario donde se apliquen. Así por ejemplo, Vettese et al, LaRocco et al y Storey et al reportan la aplicación de un PROA en hospitales norteamericanos de 253, de 120 y de 100 camas respectivamente, con descenso similares en el consumo de antibióticos de amplio espectro (Vettese, 2013; LaRocco, 2003; Storey, 2012).

Los mismos resultados se mantienen con modelos no restrictivos en hospitales pediátricos, población donde la DDD no tiene aplicación y se emplea

la DOT de forma rutinaria en temas de antibioterapia (DiPentima, 2011; Newland, 2012).

Las unidades de UCI son los servicios hospitalarios donde los efectos de estrategias PROA han sido más investigados de forma individual, debido a que tradicionalmente se asocian a un mayor uso de antibióticos y unas mayores cifras de resistencia antimicrobiana. Price et al en 1999 ya redujeron un 77% el uso de antibióticos y un 30% el coste de la unidad tras la aplicación de una guía clínica en una UCI quirúrgica (Price, 1999). En 2012, Elligsen et al publicaron los resultados de una estrategia de auditoría prospectiva y feedback en UCI, con un descenso de DOT, por 1000 pacientes/día, de 22% y una caída de la resistencia a dicho antibiótico entre los BGN de forma global del 78,2% al 83,4% (Elligsen, 2012).

Las experiencias recogidas exclusivamente en servicios quirúrgicos son menores y de menor peso. van Kasteren et al publicaron en 2005 un descenso de consumo de antibióticos y una reducción del 25% del coste por procedimiento tras la implantación de una estrategia de auditoría prospectiva y feedback en el campo de la profilaxis quirúrgica (van Kasteren, 2005). Popovski et al mostraron una alta adherencia a una estrategia exclusivamente educativa, pero multifacética (Popovski, 2015). De Simone et al recogieron en 2015 una reducción del coste ligado al uso de antimicrobianos tras la aplicación de un guía en el manejo de la IIA (De Simone, 2015). Y por último, en 2016 Sartelli et al publicaron como la implantación conjunta de una guía de profilaxis quirúrgica y otra de tratamiento empírico de la IIA conllevaron un descenso del 18,8% en el consumo global de antimicrobianos, sobre todo meropenem e imipenem (Sartelli, 2016b).

Si nos centramos en la experiencia sobre optimización de antibióticos en España, los resultados son pobres.

Los datos obtenidos por Cobo-Reinoso et al en un hospital terciario con una estrategia no restrictiva, son similares a la literatura en prescripción de antibióticos sin modificación de mortalidad. Lo más destacable de este estudio

es la percepción y opinión de los médicos prescriptores, analizadas mediante una encuesta: el 80% consideraron el programa útil, el 60% percibió que su carga asistencial disminuyó y el 50% se sintió ayudado (Cobo-Reinoso, 2002).

Cisneros et al en 2014 demostraron que una estrategia educativa basada en una guía local y la realización de entrevistas en un hospital terciario, con apoyo institucional, puede ser tan efectiva como una intervención directa, con descenso del tratamiento inapropiado del 53% al 26%, descenso del 26% en el consumo de antibióticos y ahorro de más de 1.000.000 de euros anuales (Cisneros, 2014a).

Más recientemente, Ugalde-Espiñeira et al, tras la implantación de un modelo auditoría prospectiva y feedback en un hospital de 128 camas en País Vasco, obtuvieron una reducción de consumo de antibióticos de 5,61% en DDD/100 estancias (Ugalde-Espiñeira, 2016).

Nuestro estudio es novedoso por ser uno de los primeros en España que recoge los resultados de la implantación de un modelo de auditoría prospectiva y feedback en un servicio de Cirugía General y Digestiva, y los analiza de forma individual en este departamento.

En la presente tesis doctoral, el efecto de PAMACTA se muestra mediante una serie temporal para demostrar la persistencia del efecto a lo largo del tiempo. El empleo de series temporales en estudios sobre prescripción antibiótica permite excluir que la mejora obtenida sea resultado de un cambio gradual en el tiempo con la intervención. Este tipo de representación de los datos en el tiempo hace que los resultados sean más robustos que si empleamos tan sólo la comparación entre una cifra de consumo de antimicrobianos previa y posterior a la implantación del programa (Ramsay, 2003).

En nuestro estudio el grupo control empleado es el mismo servicio, ya que en los estudios sobre implantación de programas PROA se busca una mejora de la prescripción y del uso racional de antibióticos en un determinado centro o servicio hospitalario, por lo que no tendría sentido realizar una comparación

con otro centro o servicio ajeno. Así el empleo de series temporales es el método más fuerte para evaluar los efectos longitudinales de una intervención en el caso de que el grupo control sea el mismo sobre el que se desea estudiar el efecto de una intervención (Wagner, 2002).

Nuestros resultados muestran una caída brusca en el nivel de la serie temporal de DOT de meropenem tras la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva y un mantenimiento de su tendencia decreciente durante el primer año de su implantación (véase figura 21 del apartado 7.3.2.1 de resultados). El cambio de tendencia objetivado está corroborado por el análisis estadístico comparativo frente al año previo, que muestra una p 0,08, cercana a al 0,05, a correlacionar con el tamaño muestral.

Una de las aportaciones de nuestro estudio es la predicción realizada mediante modelo ARIMA del uso de meropenem a partir de los datos obtenidos en el periodo pre-PAMACTA y su comparación frente a la curva real de uso de meropenem. Esto traduce una estimación de reducción de consumo del 24,8%, del que se puede inferir un ahorro económico.

Durante el periodo de implantación de PAMACTA no ha habido cambios en el personal del servicio de Cirugía General y Digestiva, salvo los derivados de la incorporación de los nuevos MIR, por lo que el efecto observado no se podido ver influenciado por la llegada de personal con nuevos hábitos de prescripción. Además, los cambios en el patrón de prescripción objetivados como consecuencia de PAMACTA no son atribuibles a un cambio con significación estadística en la prevalencia de microorganismos (anexo 3).

Pero debemos tener en cuenta el posible efecto transitorio de la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva y que los resultados obtenidos puedan estar relacionados con la novedad del programa. Esperamos confirmar, gracias al mantenimiento automático del sistema informático, que la evolución de los resultados mantiene la tendencia observada.

Las recomendaciones actuales son claras sobre la necesidad de los programas de optimización de antibióticos, pero son vagas a la hora de determinar qué tipo de estrategia debemos implantar. Son muchos los artículos publicados donde se emplean de forma combinada diferentes estrategias PROA, lo que hace complicado establecer una relación causal directa de una determinada intervención al instaurar simultáneamente múltiples actividades que repercuten de forma global sobre el paciente (Dodds-Ashley, 2014)

De forma general las estrategias no restrictivas se relacionan con resultados más favorables en consumo, coste, duración de tratamiento, uso adecuado, efectos adversos y resistencia (Kaki, 2011).

Al ser un modelo de auditoría prospectiva y feedback el implantado, el nivel de aceptación de las recomendaciones debe ser un dato a reflejar. En nuestro estudio se sitúa en el 62,74%, menor con respecto a otras cifras recogidas en la literatura en estrategias similares, por encima del 80% (Fraser, 1997; Cobo-Reinoso, 2002; Elligsen, 2012; Newland, 2012; Yeo, 2012; Vettese, 2013).

Este porcentaje bajo de aceptación de las recomendaciones de PAMACTA se acompaña de resultados similares a la literatura en uso de antibióticos, por lo que su efecto es mayor que el reflejado por su actividad directa. Probablemente, este hallazgo se deba a la conjunción de varios hechos. Por un lado el líder quirúrgico del grupo ejerce un efecto educativo en el servicio. Por otro, el clínico se puede sentir fiscalizado durante el acto de prescripción, conocido en la literatura como “efecto Hawthorne” donde la modificación de algún aspecto en la conducta de un sujeto es consecuencia de que sabe que le están estudiando, y no respuesta a ninguna manipulación realizada en el estudio (Landsberger, 1958). Y también influye el efecto contagio de la actuación del resto de compañeros.

Las intervenciones cuantificadas de una estrategia de auditoría prospectiva y feedback para optimización de antibióticos no son reflejo real de su impacto. La actividad de PAMACTA tiene dos componentes, uno medible de

forma directa por sus intervenciones, y otro resultado del beneficio colateral que produce, medible por sus efectos en la monitorización antibiótica. Falta un largo camino hasta la selección de indicadores adecuados y de definiciones de conceptos para poder mostrar los resultados obtenidos.

No debemos pasar por alto que el hecho de buscar la mejora en la prescripción de determinados antibióticos, sobre todo aquellos de amplio espectro, nos puede llevar a aumentar el consumo de otros y por consiguiente su resistencia. El llamado fenómeno “squeezing the balloon” se asocia con más frecuencia a modelos de pre-autorización, donde se han documentado aumento de antibióticos no restringidos de hasta 200-300% (Kaki, 2011). Ya Rahal et al en 1998, tras una estrategia de pre-autorización de cefalosporinas, reportan un aumento del 141% en el consumo de imipenem/cilastatina y del 69% en la incidencia de *P. aeruginosa* resistente (Rahal, 1998).

En nuestro programa, el descenso del consumo de meropenem no ha provocado cambios en el uso de otros carbapenémicos, pero sí un efecto rebote sobre el empleo de amoxicilina/clavulánico, penicilina de menor espectro y menor coste, donde se encuentran diferencias estadísticamente significativas frente al año previo a PAMACTA. Por tanto, el criterio diagnóstico de infección por parte del cirujano no cambia, pero sí lo hace la elección de la prescripción, hecho que refuerza la actividad de PAMACTA.

Puede considerarse una limitación de este estudio no emplear DDD para medir el consumo de fármacos, pero nuestro objetivo se ha centrado en valorar la forma de uso de los antibióticos a través de DOT y hacer una estimación de la presión antibiótica gracias a este valor.

Los programas PROA buscan algo más que disminuir el uso excesivo de antimicrobianos, pretenden alcanzar la cultura de seguridad y el uso racional de los antibióticos. Pieza clave en esta dinámica es el desescalado terapéutico, para poder realizar un tratamiento dirigido al obtener el resultado de los estudios microbiológicos. Para alcanzar este objetivo es necesaria la toma de muestras.

Otro de los efectos demostrados en nuestro estudio tras la implantación de PAMACTA, y no menos importante, es el aumento en la tasa de recogida de muestras. Este hecho es más destacado en las muestras de absceso/pus y líquido ascítico/peritoneal, recogidas fundamentalmente en casos de IIA, y en hemocultivos, cuya obtención en caso de infección de cualquier foco es imperativa dentro del concepto de uso racional de antibióticos.

La toma de muestras para estudio microbiológico no sólo tiene relevancia a la hora de conocer el microorganismo implicado en la infección, sino por la importancia de la vigilancia microbiológica y de resistencias y la comprobación de la apropiación del tratamiento y su posibilidad de desescalado. La implantación de PAMACTA conllevó un cambio en la prescripción antibiótica fundamentado en una mayor atención al estudio microbiológico. De ello es reflejo el aumento en las cifras de muestras, y posiblemente como consecuencia, la mayor incidencia de BGN. Este aumento se produce a expensas de *K. pneumoniae*, dicha especie aumenta su peso entre los BGN de forma similar a la literatura (Hawser, 2015). También se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el estudio comparativo frente al año previo a PAMACTA.

Una vez demostrado el resultado con respecto al objetivo inicial en el servicio de Cirugía General y Digestiva, centrado en el consumo de carbapenémicos, además de continuar las estrategias en esta dirección, se podrían dirigir medidas adicionales hacia nuevas áreas de mejora, de menor relevancia e impacto.

Tampoco debemos olvidar el ámbito de Atención Primaria, donde se realiza el 90% del consumo de antibióticos. La desconexión con esta esfera es una de las debilidades de las políticas antibióticas de los centros, que por lo general están focalizadas en el terreno hospitalario. Para el éxito pleno de los PROA es necesario que las estrategias implantadas en los hospitales tengan sinergia con Atención Primaria.

D.- PROA Y NUEVAS DIANAS

Tradicionalmente, los programas de optimización de antimicrobianos se han centrado en el uso de antibióticos, relegando a los antifúngicos a un segundo plano. Las infecciones por hongos tienen mayor relevancia en determinados pacientes, como las enfermedades pulmonares cavitarias, las hematológicas o las oncológicas. En el caso de los pacientes quirúrgicos, la presencia de *Candida spp* puede ser una simple colonización sin implicación clínica o puede indicar una candidiasis invasiva, que se acompaña de una elevada morbilidad y una mortalidad global en torno a un 40-50%, en especial cuando hay diseminación hematógena de la infección y/o el foco no está bien controlado (Montravers, 2006; Montravers, 2011)

En cuanto a resistencia a antifúngicos, por lo general, en especies como *C. albicans* o *C. parapsilopsis* es poco frecuente. La principal alarma es la resistencia a fluconazol de *C. glabrata* (Pfaller 2010). En el servicio de Cirugía General y Digestiva, la resistencia a fluconazol en primer cultivo se mantuvo en 0% en ambos periodos, por lo que el foco no se dirigió a este ámbito.

Los posibles puntos de actuación de los PROA en el manejo de antifúngicos son los mismos que en los antibióticos: menos del 40% de las candidemias invasivas tratadas con equinocandinas son sensibles a fluconazol se desescalan (Shah, 2011).

De las experiencias obtenidas con las estrategias de optimización de antibióticos y en función de la alarma de cada centro sobre *Candida spp*, las mismas medidas se podrían aplicar al uso de antifúngicos para extender el concepto de uso racional a estos principios activos (Ananda-Rajah, 2012). Además, la aplicación de protocolos de tratamiento empírico mediante CDSS nos permitiría incluir escalas de riesgo de infección, como "Candida score" (León, 2006).

9.- CONCLUSIONES

9.- CONCLUSIONES

- 1) La implantación de una estrategia de optimización del uso de antibióticos en un servicio de Cirugía General y Digestiva de un centro hospitalario es sostenible en el tiempo y analizable, requiriendo una herramienta informática para llevarla a cabo.
- 2) La implantación de un PROA obliga a un análisis previo de la microbiología local con el fin de definir objetivos prioritarios. En nuestro caso permitió documentar un 21,25% de *P. aeruginosa* resistente a meropenem en el servicio de Cirugía.
- 3) Con la implantación de PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva, se objetivó un descenso de prevalencia de *P. aeruginosa*, una mayor relevancia de *K. pneumoniae* y un descenso en la resistencia a carbapenémicos en estos microorganismos.
- 4) PAMACTA produjo, en su primer año de implantación en el servicio de Cirugía General y Digestiva, un descenso del uso de meropenem y un aumento en las muestras para estudio microbiológico, lo que implica que los efectos locales de un PROA pueden apreciarse desde las primeras etapas de su funcionamiento.
- 5) La implantación de PAMACTA no causó efecto compensatorio sobre otros carbapenémicos, pero sí efecto rebote en amoxicilina/clavulánico, lo que traduce que el diagnóstico de infección no se modifica, pero se optimiza el uso de antimicrobianos.
- 6) El papel del cirujano general en el equipo PAMACTA es factor relevante en los resultados obtenidos sobre la monitorización antibiótica, a pesar de la baja tasa de aceptación de las recomendaciones.

10.- BIBLIOGRAFÍA

10.- BIBLIOGRAFÍA

- Alós JI (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 33, 692-699.
- Ananda-Rajah MR, Slavin MA, Thursky (2012). The case for antifungal stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 25, 107-15.
- Anaya DA, Nathens AB (2003). Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)* 4, 355-62.
- Badía-Pérez JM, Guirao-Garriga X (2016). Infecciones Quirúrgicas. Guía Clínica de AEC. 2ªEd. Arán Ediciones.
- Barber M (1947). Staphylococcal infection due to penicilin-ressitante strains. *Br Med J* 2, 863-5.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins, TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran gj, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62, e51-e77.
- Barnett ML, Linder JA (2014). Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United State, 1996-2010. *JAMA* 311, 2020-2
- Bartlett JG (2011). A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 53: S4-7.
- Barshak MB (2016). Antimicrobial approach to intra-abdominal infections in adults. En: UpToDate.

- Bhullar K, Waglechner N, Pawloski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA, Wright GD, (2012). Antibiotic resistance is prevalent in isolated cave microbiome. PLoS One 7, e34953.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spelberg B, Bartlett J (2009). Bad Bugs. No drugs: No ESKAPE! An update from IDSA. Clin Infect Dis 48, 1-12.
- Boyce JM, Pittet D (2002). Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 51(RR-16):1-45.
Disponibile en Internet en: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/default.htm>.
- Braykov NP., Morgan DJ., Schweizer ML., Uslan DZ, Kelesidis T., Weisenberg SA, Johannsson B, Young H, Cantey J, Srinivasan A, Perencevich E, Septimus E, Laxminarayan R (2012). Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 14, 1220-1227.
- Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS (1988). Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. Arch Intern Med 148, 2019-22.
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B (1995). Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA. 274, 968-74.
- Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, Brown GV (2008). Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. J Antimicrob Chemother 62, 608-16.

Burke JP (2003). Infection Control — A Problem for Patient Safety. *N Engl J Med*; 348; 7: 651-656.

Canton R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenados E, Cisternas R, González-Romo F, Lopez-Hontangas JL, Rubio-Calvo C, Suárez-Barrenechea AI, Tubau F, Weder I, Yuste P, Cavanillas R, grupode trabajo SMART-España. (2011). Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intra abdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter* 24, 223-232.

Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M (2003) Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:699–706.

Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS (2014). Contemporary diversity of β -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β -lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother*, 58: 833-8.

CDC National Healthcare Safety Network.

Disponible en Internet en: <http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/aur/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62, 165.

Centers for Disease Control and Prevention (2015). National Healthcare Safety Network. Surveillance for antimicrobial use and antimicrobial resistance options. Protocols: Antimicrobial use and resistance (AUR) module.

Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/aur/index.html>

Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP).
<http://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>. Último acceso 18 de diciembre de 2016.

Chen L, Todd R, Kiehlbauch J, Walters M, Kallen A (2017). Notes from the Field: Pan-resistant New Delhi Metallo-Beta-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae*-Washoe County, Nevada, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 66:33.

Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero R, Rodríguez-Hernández MJ, Amaya-Villar R, Cano J, Gutiérrez-Pizarra A, García-Cabrera E, Molina J, PRIOAM team (2014a). Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. Clin Microbiol Infect 20, 82-8.

Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV (2014b). Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin 32, 533-6.

Cizman M (2003). The use and resistance to antibiotics in the community International journal of antimicrobial agents 21, 297-307.

Cobo-Reinoso J, Oliva Dominguez J, Soler Vigil M, Martínez-Beltrán J, Pedraza Cezón L, Moreno Guillén S (2002). Evaluation of an advisory program in antibiotic therapy. Rev Clin Esp 202, 78-83.

Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo (2011). Comisión Europea. Bruselas, 15.11.2011. Plan de acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas.
Disponible en Internet en: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_es.pdf

Cook PP, Gooch M, Rizzo S (2011). Reduction in fluoroquinolone use following introduction of ertapenem into a hospital formulary is associated with improvement in susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to group 2 carbapenems: a 10-year study. Antimicrob Agents Chemother 55, 5597-601.

- Correa L, Martino MD, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, Camargo TZ, Scherer PF, Marra AR (2013). A hospital based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis* 13, 80.
- Cosgrove SE, Carmeli Y (2003). The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 36, 1433-37.
- Cosgrove SE (2006). The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 42, Suppl 2: S82-9.
- Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ, Speck K, Gunaseelan V, Noskin GA, Herwalt LA, Wong E, Perl TM; CDC Prevention Epicenter Program (2012). Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33, 374-80.
- Çakmakçı M (2015). Antibiotic stewardship programmes and the surgeon's role. *J Hosp Infect* 89, 264–266.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD, (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477, 457-61.
- Dantas G, Sommer MO, Oluwasegun RD, Church GM, (2008). Bacteria subsisting on antibiotics. *Science* 320, 100-3.
- Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M (2007). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital patients. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 4, Art No: CD003543. DOI: 10.1002/14651858. CD003543.pub3.
- De Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, Ickert C, Kalenic S, Horvatic J, Seifert H, Kaasch A, Paniara O, Argyropoulou A, Bompola M, Smyth E, Skally M, Raglio A, Dumpis U, Melbarde Kelmere A,

- Borg M, Xuereb D, Ghita MC, Noble M, Kolman J, Grabljevec S, Turner D, Lansbury L, Grundmann H (2011). Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 66, 398-407.
- De Simone B, Coccolini F, Catena F, Sartelli M, Di Saverio S, Catena R, Tarasconi A, Ansaloni L (2015). Benefits of WSES guidelines application for the management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 10,18
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM, Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing and institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44 (2): 159-77.
- Di Pentima MC, Chan S, Hossain J (2011). Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics* 128, 1062-70.
- Díaz-Granados CA (2012). Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcome. *Am J Infect Control* 40, 526-9.
- Dirección General de Tráfico. Tráfico y Seguridad Vial (2016). "26000 muertos y 135000 heridos graves en 2015".
Disponible en Internet en:
<http://revista.dgt.es/es/noticias/internacional/2016/0401-siniestralidad-eu-2015.shtml#.WDBMnPnhDIU>.
- Dodds Ashley ES (2014). Antimicrobial stewardship: Philosophy versus practice. *Clin Infect Dis* 59, S112-21.
- Drew RH, White R, MacDougall C, Hermesen ED, Owens RC Jr; Society of Infectious Diseases Pharmacists (2009). Insights from the Society of

Infectious Diseases Pharmacists on antimicrobial stewardship guidelines from the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Pharmacotherapy* 29, 593-607.

Duane TM, Zuo JX, Wolfe LG, Bearman G, Edmond MB, Lee K, Cooksey L, Stevens MP (2013). Surgeons do not listen: Evaluation of compliance with antimicrobial stewardship program recommendations. *Am Surg* 79, 1269–1272.

Dull D, Baird SK, Dulac J, Fox L (2008). Improving prophylactic perioperative antibiotic utilization in a hospital system. *J Healthc Qual* 30, 48-56.

Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, Allen V, Daneman N (2012). Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33, 354-61.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2013). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC.

Disponibile en Internet en:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>

Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, Lloyd JF, Burke JP (1998). A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 338, 232-8.

Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ (2014). Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 20, 1170–5.

Farthmann EH, Schoffel U (1998). Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI). *Infection* 26, 329-34.

Fishman N (2006) Antimicrobial stewardship. *Am J Med* 119:S53–S61

Fleming A (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* 10, 226-236.

Fleming A (1945). Discurso Premio Nobel.

Disponible en Internet en:

https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf

French GL (2010). The continuing crisis in antibiotic resistance. *Int J Antimicrobial Agents* 36, S3-S7.

Fridkin SK., Baggs J., Fagan R., Magill S, Pollack LA., Malpiedi P, Slayton R, Khader K, Rubin MA, Jones M, Samore MH, Dumyati G, Dodds-Ashley E, Meek J, Yousey-Hindes K, Jernigan J, Shehab N, Herrera R, McDonald CL, Schneider A, Srinivasan A; Centers for Disease Control and Prevention (2014). Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *Morbidity and mortality weekly report* 63, 194-200.

Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS (2012) Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 73: 354- 60.

Gelband H, Miller-Petrie M, Pant S, Gandra S, Levinson J, Barter D, White A, Laxminarayan R (2015). The state of the world's antibiotics. Center for Disease Dynamics & Policy (CCDDEP).

Disponible en: https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf

Gerding DN (2001) The search for good antimicrobial stewardship. *Jt Comm J Qual Improv* 27, 403-4.

Global Risks Report (2015). 10th Edition. World Economic Forum.

Disponible en Internet en:

http://www3.weforum.org/docs/WEF_Global_Risks_2015_Report15.pdf

- Gould IM (1999). A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 43, 459-65.
- Gould IM, van der Meer (2011). Antibiotic policies: controlling hospital acquired infection. Springer Science + Business Media, LLC. DOI 10.1007/978-1-4419-1734-8_4.
- Gross R, Morgan AS, Kinsky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO (2001) Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 33: 289–295.
- Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, Borges M, Barberán J, Maseda E, Salavert M, Llinares P, Gobernado M, García-Rey C (2009). Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quimioter* 22, 151-72.
- Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, Morrissey I (2015). Epidemiology and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010-2011. *J Chemother* 27, 67-73.
- Hermesen ED, Van Schooneveld TC, Sayles H, Rupp ME (2012). Implementation of a clinical decision support system for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33, 412-5.
- Hersh AL, Newland JG, Beekman SE, Polgreen PM, Gilbert DN (2012). Unmet medical need in Infectious Diseases. *CID* 54, 1677-8.
- Holubar M, Deresinski S (2016). Antimicrobial Stewardship. En: UpToDate.
- Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al (2015). An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 70, 1245-55.
- Howell L (2013). Global Risks 2013: eighth edition. World Economic Forum. Disponible Internet en: http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf

- Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2010). The 10 × '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 50, 1081-3.
- Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, O'Brien MA, Johansen M, Grimshaw J, Oxman AD (2012). Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 6. Art. No.: CD000259. DOI: 10.1002/14651858.CD000259.pub3.
- Jorgensen JH, Maher LA, Redding JS (1987). In vitro activity of LY146032 (Daptomycin) against selected aerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol* 6: 91-96.
- Joseph J, Rodvold KA (2008). The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 9, 561-575.
- Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N (2011). Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 66, 1223-30.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ (1999). Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115, 462-474.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34, 1589-96.
- Landsberger HA (1958). Hawthorne revisited management and the worker, its critics, and developments in human relations in industry. Ithaca, N.Y. Cornell University Press.
- Laterre PF, Colardyn F, Delmée M, De Waele J, Legrand JC, Van Eldere J, Vergison A, Vogelaers D (2006). Antimicrobial therapy for intra-abdominal

- infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg*. 106, 2-21.
- Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO (2001). Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 32: 1162-71.
- Leeds IL, Fabrizio A, Cosgrove SE, Wick EC (2016). Treating Wisely: The Surgeon's Role in Antibiotic Stewardship. *Ann Surg* Oct 4. Epub ahead of print.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group (2006). A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 34, 730-7.
- Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP (2012). Decreased Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with Restriction of Ciprofloxacin in a Large Teaching Hospital's Intensive Care and Intermediate Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33, 368-73.
- Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, Mueller A, Schärberle TF, Hughes DE, Epstein S, Jones M, Lazarides L, Steadman VA, Cohen DR, Felix CR, Fetterman KA, Millett WP, Nitti AG, Zullo AM, Chen C, Lewis K (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 517: 455-9.
- Livermore DM (2007). Introduction: the challenge of multi-resistant. *Int J Antimicrob Agents* 29, S1-7.
- Maragakis LL, Perl TM (2008). *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 46, 1254-63.

- Martínez-Martínez L, Calvo J, (2010). Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia en la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28, 4-9.
- McGowan JE (1987). Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 63: 253-268.
- McGowan JE, Gerding DN (1996). Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz* 4, 370-6.
- McGowan JE, Tenover FC (1997). Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Infect Dis Clin North Am* 11, 297-311.
- McNulty CA, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, Harvey I, Thomas M (2006). Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute complicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother* 58, 1000-8.
- Mediavilla D. Las farmacéuticas tienen poco interés en desarrollar nuevos antibióticos. *El País*, 7 de agosto 2016.
- Membrilla-Fernández E, Sancho-Insenser JJ, Girvent-Montllor M, Álvarez-Ilerma F, Sitges-Serra A, Secondary peritonitis Spanish Group (2014). Effect of initial empiric antibiotic therapy combined with control of the infection focus on the prognosis of patients with secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)* 15, 806-14
- Messadi AA, Lamia T, Kamel B, Salima O, Monia M, Saida BR (2008). Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care burn unit: a 5-year study, 2000-2004. *Burns* 34, 1098-1102.
- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ (1993). Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 119: 353-8.

- Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, Hennequin C, Martin C (2006). Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 34, 646-52.
- Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, Dupont H (2009). Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother.* 63, 785-94.
- Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O; AmarCand study group (2011). A multicentre study of antifungal strategies and outcome of Candida spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* 17, 1061-7.
- Morris AM (2014). Antimicrobial Stewardship Programas: Appropriate measures and metries to study their impact. *Curr Treat Options Infect Dis* 6, 101-112.
- Munoz-Price LS, Weinstein RA (2008). Acinetobacter infection. *N Engl J Med* 358, 1271–81.
- Munoz-Price LS (2016). Extended-spectrum beta-lactamases. En: UpToDate.
- Newland JG, Stach LM, DeLurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, Prasad PA, Jackson MA, Myers AL, Zaoutis TE (2012). Impact of a prospective audit with feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *J Pediatr Infect Dis* 1, 179-86.
- Niholm H, Holmstrand L, Ahl J, Mansson F, Odenholt I, Tham J, Melander E, Resman F (2015). An audit based-infectious disease specialist guided antimicrobial stewardship program profoundly reduced antibiotic use without negatively affecting patient outcome. *Open Forum Infect Dis* 2, ofv042.
- Organización de Naciones Unidas. (2016). Proyecto de declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos.

Disponible en Internet en: http://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108-Spanish.pdf

- Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Campos J, Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program (2013). Carbapenemase-producing enterobacteraceae en Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 6344-7.
- Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, Horcajada JP, Del Pozo JL, Riera M, Sierra R, Bou G, Salavert M (2014). La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos d estudio de GEIH y GEMARA de la SEIC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 32: 666-70.
- Owens RC (2008) Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Micr Inf Dis* 61, 110-28.
- Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I (2003) Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 32, 42-7.
- Paño-pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-RamosF, Rico-Nieto9 A, Mora-Rillo M, Horcajada JP, Ramón Arribas J, Rodríguez-Baño J (2001). Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 29, 19-25.
- Paño-pardo JR, Campos L, Natera Kindelán C, Ramos A (2013). Initiatives and resources to promote antimicrobial stewardship. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 31, 51-5.
- Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ (2008). Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 6, 209–222.

- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL (2001). Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 39: 2206-12.
- Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA (2007). Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*; 51:3471–84.
- Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Brke JP (1996). Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 124, 884-90.
- Pestotnik SL (2005). Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 25, 1116-25.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, Rodloff A, Fu W, Ling TA; Global Antifungal Surveillance Group (2010). Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 48, 1366–1377.
- Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos (2014). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
Disponible en Internet: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
- Platteel TN, Leverstein-van Hall MA, Cohen Stuart JW, Thijsen SF, Mascini EM, van Hees BC, Scharringa J, Fluit AC, Bonten MJ (2015). Predicting carriage

- with extended-spectrum beta-lactamase –producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 21, 141-6
- Popovski Z, Mercuri M, Main C, et al (2015). Multifaceted intervention to optimize antibiotic use for intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 70,1226–1229.
- Price DJE, Sleight JD (1970) Control of infection due to *Klebsiella aerogens* in a neuro-surgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet* 2, 1213-5.
- Proyecto Infección Quirúrgica Zero (IQZ) (2016). SEMPSPH.
Disponible en Internet en: <http://infeccionquirurgicazero.es/es/>.
- Quale J, Spelman D (2016). Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. En: UpToDate.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, Lim M (1998). Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 280, 1233-7.
- Ramsay C, Brown E, Hartman G et al (2003). Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 52, 764–71.
- Rice LB (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 197, 1079–81.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S, Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P, San Juan R, Sierra R; GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH (2012). Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 30 (1): 22.e1-22.e23.

- Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC (2004). Long term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis* 38, 348-56.
- Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN (2014). Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents* 43: 328-34.
- Sartelli M, Duane TM, Catena F, Tessier JM, Coccolini F, Kao LS, De Simone B, Labricciosa FM, May AK, Ansaloni L, Mazuski JE (2016a). Antimicrobial Stewardship: a call to action for surgeons. *Surg Infect* 17, 1-7.
- Sartelli M, Labricciosa FM, Scoccia L, et al (2016b). Nonrestrictive antimicrobial stewardship program in a general and emergency surgery unit. *Surg Infect* 17, 485–490.
- Sartelli M et al (2016c). Antimicrobials: a Global Alliance for Optimizing their Rational use in intra-Abdominal infections (AGORA) *World J Emerg Surg* 11, 33.
- Sbarbaro JA (2001). Can we influence prescribing patterns? *Clin Infect Dis* 33, S240-4.
- Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, Casini B, Tascini C, Menichetti F (2013). Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K.pneumoniae* in intensive care unit (2013). *Clin Infect Dis* 56, 697.
- Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y (2006). Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 50, 1257–62.

- Schwaber MJ, Carmeli Y (2007). Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 60, 913–20.
- Shah DN, Yau R, Weston J, Lasco TM, Salazar M, Palmer HR, Garey KW (2011). Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. J Antimicrob Chemother 66, 2146–2151.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al (2010). Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 50, 133-64.
- Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schrager H, Avon J (2001). Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. Arch Intern Med 161, 1897-902
- Special Eurobarometer 445 (2016). Report Antimicrobial Resistance European Commission.
- Disponible en Internet en:
<http://ec.europa.eu/COMFrontOffice/publicopinion/index.cfm/Survey/getSurveyDetail/instruments/SPECIAL/surveyKy/2107>.
- Srinivasan A (2011). Engaging hospitalists in antimicrobial stewardship: the CDC perspective. J Hosp Med 6, S31-S33.
- Storey DF, Pate PG, Nguyen AT, Chang F (2012). Implementation of an antimicrobial stewardship program in the medical surgical service of a 100 bed community hospital. Antimicrob resist infect control 1, 32.
- Tamma PD, Cosgrove SE (2011). Antimicrobial Stewardship. Infect Dis Clin North Am 25, 245-260
- Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (2014). Progress report. Recommendations for future collaboration between the U.S.A and EU.

Disponible en Internet en: http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-progress_report_2014.pdf

Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, Fadda G, Cauda R (2006). Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 498-504.

Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Gianella M, Giacobbe DR, Basetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Tedeschi S, Celani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Causa R, Viscoli C, Viale P; ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva) (2015). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 70: 2133-43.

US Food & Drug Administration. Approved Drugs Products. Último acceso: 18 de diciembre de 2016.

Disponible en Internet en:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

Ugalde-Espiñeira J, Bilbao-Aguirregomez J, Sanjuan-López AZ, Floristán-Imízcoz C, Elorduy-Otazua L, Viciola-García M (2016). Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Experiencia en un hospital secundario. *Rev Esp Quimioter* 29, 183-9.

Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R (2014). Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national Pharmaceutical sales data. *Lancet infect dis* 14, 742-50.

van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ, de Boer AS, Nagekerke NJ, Ridderhof M, Wille JC, Gyssens IC (2005). Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. *J Antimicrob Chemother* 56, 1094-102.

- Vetteese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N (2013). Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *J Clin Pharm Ther* 38, 401-4.
- Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, Butler M, Wilt TJ (2014). Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35, 1209-28.
- Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D (2002). Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 27, 299–309.
- Waksman SA, Woodruff HB (1941). *Antinomycetes antibioticus*, a new soil organism antagonistic to pathogenic and non-pathogenic bacteria. *J Bacteriol* 42, 231-49.
- Wayne, PA (2009). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; Approved guidelines-Third Edition. CLSI document m39-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB (1997). Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 25, 230-9.
- White Jr AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB (1997) Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 25, 230–239.
- White House (2015). National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. Washington.
Disponible en Internet en:
https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf

Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 39, 309–17.

Wolkewitz M, Frank U, Philips G, Schumacher M, Davey P, BURDEN Study Group (2011). Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by Staphylococcus aureus: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. J Antimicrob Chemother 66, 381-6.

World Health Organization.

Disponible en Internet en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/es/>.

World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

Disponible en: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/

World Health Organization. (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance

Disponible en Internet en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1

Yeo CL, Chan DS, Earnest A, Wu TS, Yeoh SF, Lim R, Jureen R, Fisher D, Hsu LY (2012). Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31, 583-90.

11.- ANEXOS

11.- ANEXOS

ANEXO 1

Estudio comparativo de prevalencia de microorganismos sobre aislamientos en el servicio de Cirugía General y Digestiva entre el año previo a la implantación de PAMACTA (01-10-2013 a 30-09-2014) y el periodo post-PAMACTA (01-10-2014 a 30-09-2015).

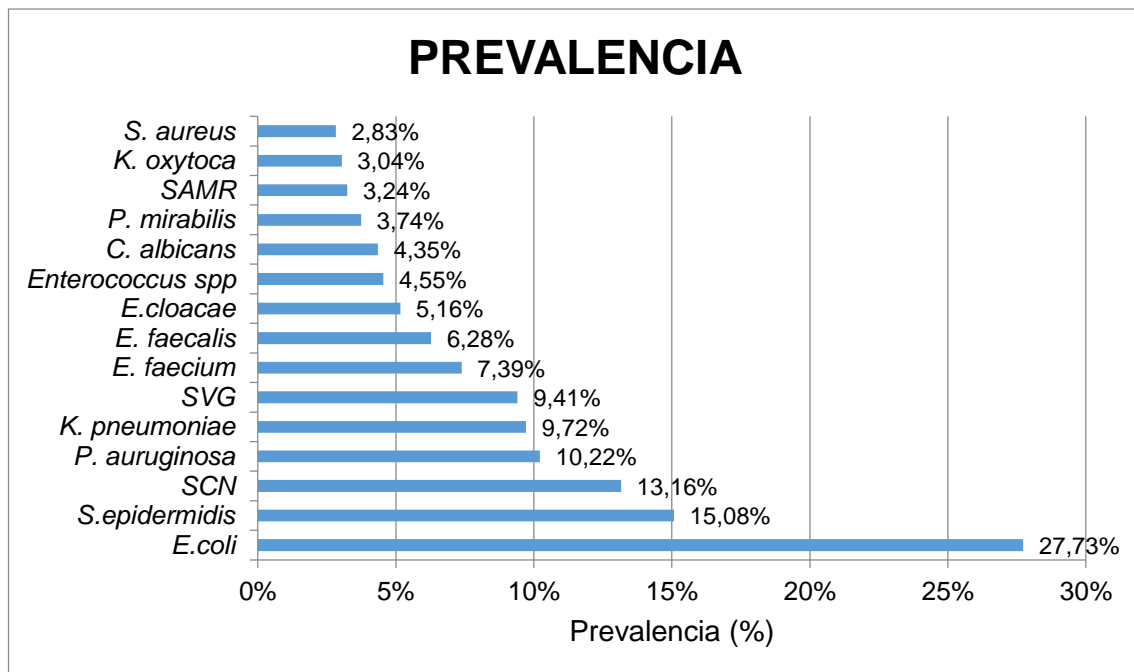
Prevalencia de microorganismos	Año previo a PAMACTA	Post-PAMACTA	P-valor
<i>E. coli</i>	19,52%	19,56%	0,991
<i>S. epidermidis</i>	5,35%	8%	0,196
SCN	7,49%	7,11%	0,865
<i>P. aeruginosa</i>	5,08%	2,22%	0,084
<i>K. pneumoniae</i>	6,95%	10,22%	0,157
SVG	6,68%	5,78%	0,659
<i>E. faecium</i>	6,15%	4,89%	0,518
<i>E. faecalis</i>	4,81%	3,11%	0,313
<i>E. cloacae</i>	3,48%	2,67%	0,584
<i>Enterococcus spp</i>	2,94%	4,89%	0,220
<i>C. albicans</i>	2,67%	3,56%	0,540
<i>P. mirabilis</i>	1,34%	3,56%	0,085
SAMR	1,87%	0,44%	0,141
<i>K. oxytoca</i>	2,14%	0,44%	0,164
<i>S. aureus</i>	1,07%	0,89%	0,830

ANEXO 2

Prevalencia de microorganismos sobre 988 muestras realizadas en 10.333 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de Cirugía General y Digestiva en el periodo pre-PAMACTA.

*SCN: estafilococo coagulasa negativo. *SVG: estreptococo viridans group.

*SAMR: estafilococo aureus meticilin-resistente.



ANEXO 3

Prevalencia del 100% de microorganismos sobre total de aislamientos en el periodo pre-PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

Patógenos más frecuentes	Prevalencia
<i>Escherichia Coli</i>	17,89%
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	9,73%
SCN	8,49%
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	6,59%
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	6,27%
SVG	6,07%
<i>Enterococcus Faecium</i>	4,77%
<i>Enterococcus Faecalis</i>	4,05%
<i>Enterobacter Cloacae</i>	3,33%
<i>Enterococcus Sp</i>	2,94%
<i>Candida Albicans</i>	2,81%
<i>Proteus Mirabilis</i>	2,42%
SAMR	2,09%
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	1,96%
<i>Staphylococcus Aureus</i>	1,83%
<i>Morganella Morganii</i>	1,44%
<i>Serratia Marcescens</i>	0,98%
<i>Bacteroides Sp</i>	0,78%
<i>Enterococcus Avium</i>	0,78%
<i>Proteus Vulgaris</i>	0,78%
<i>Corynebacterium Sp</i>	0,72%
<i>Enterobacter Aerogenes</i>	0,72%
<i>Streptococcus Sp</i>	0,72%
<i>Bacteroides Fragilis</i>	0,65%
<i>Citrobacter Freundii</i>	0,65%
<i>Enterococcus Rafinosus</i>	0,65%
<i>Candida Glabrata</i>	0,52%
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	0,33%
<i>Candida Parapsilopsis</i>	0,33%
<i>Candida Sp</i>	0,33%
<i>Citrobacter Amalonaticus</i>	0,33%
Levaduras	0,33%
<i>Providencia Rettgeri</i>	0,33%
<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	0,33%
<i>Clostridium Perfringens</i>	0,26%
<i>Clostridium Sp</i>	0,26%
<i>Eikenella Corrodens</i>	0,26%
<i>Hafnia Alvei</i>	0,26%
<i>Prevotella Sp</i>	0,26%
<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>	0,26%

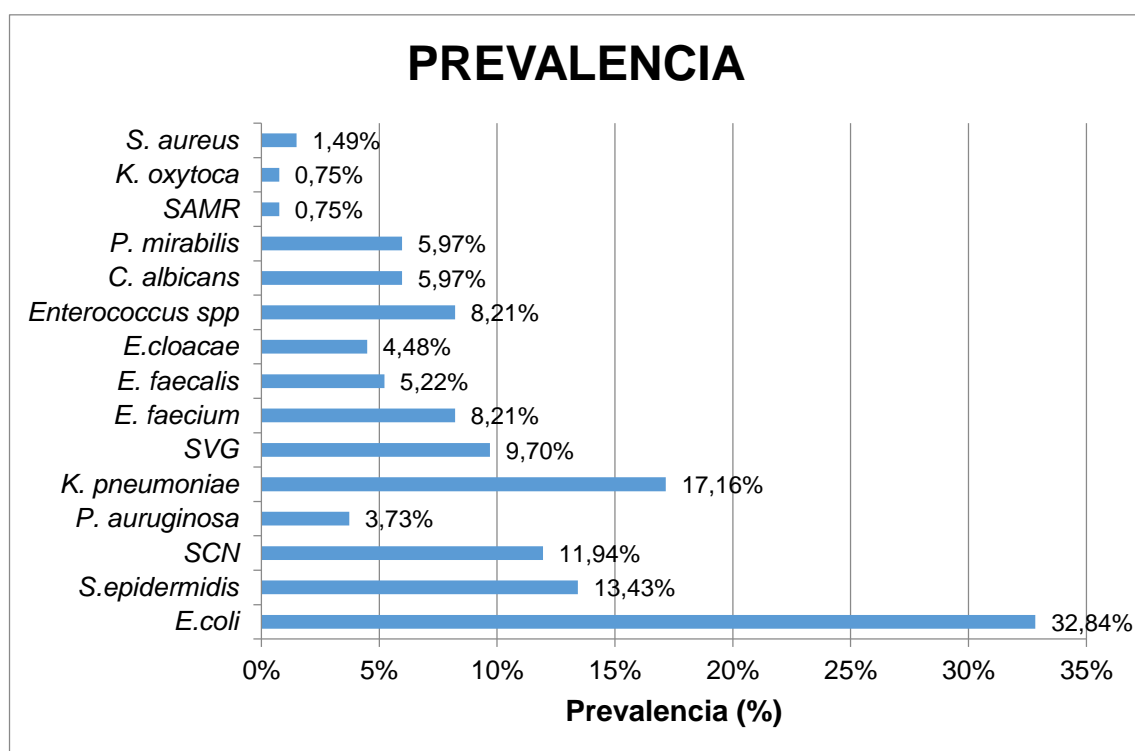
<i>Str.B-Hemolitico No Aglutinable A-G</i>	0,26%
<i>Streptococcus Agalactiae (Grupo B)</i>	0,26%
<i>Acinetobacter Lwoffii</i>	0,20%
<i>Aeromonas Hydrophila</i>	0,20%
<i>Bacteroides Capillosus</i>	0,20%
<i>Candida Tropicalis</i>	0,20%
<i>Gemella Sp</i>	0,20%
<i>Haemophilus Influenzae Beta-Lac.(+)</i>	0,20%
<i>Haemophilus Parainfluenzae B-Lact. -</i>	0,20%
<i>Lactobacillus Sp</i>	0,20%
<i>Micrococcus Species</i>	0,20%
<i>Mycobacterium Tuberculosis-Complex</i>	0,20%
<i>Streptococcus Grupo C</i>	0,20%
<i>Streptococcus Mitis Grp</i>	0,20%
<i>Campylobacter Jejuni</i>	0,13%
<i>Flora Mixta Anaerobia</i>	0,13%
<i>Haemophilus Parainfluenzae B-Lact.+</i>	0,13%
<i>Peptostreptococcus Sp</i>	0,13%
<i>Providencia Stuartii</i>	0,13%
<i>Salmonella No Typhi</i>	0,13%
<i>Streptococcus Anginosus.</i>	0,13%
<i>Aeromonas Sp</i>	0,07%
<i>Alc Xylosox Ss Xylosoxidans</i>	0,07%
<i>Alcaligenes Sp</i>	0,07%
<i>Baar</i>	0,07%
<i>Bacillus Sp</i>	0,07%
<i>Bacteroides Melaninogenicus</i>	0,07%
<i>Candida Krusei</i>	0,07%
<i>Citrobacter Koseri</i>	0,07%
<i>Enterobacter Cancerogenus</i>	0,07%
<i>Enterococcus Casseliflavus</i>	0,07%
<i>Enterococcus Durans/Hirae</i>	0,07%
<i>Enterococcus Gallinarum</i>	0,07%
<i>Escherichia Fergusonii</i>	0,07%
<i>Fusobacterium Nucleatum</i>	0,07%
<i>Lactococcus Sp.</i>	0,07%
<i>Leuconostoc Sp</i>	0,07%
<i>Mycobacterium Bovis</i>	0,07%
<i>Pantoea Agglomerans</i>	0,07%
<i>Propionibacterium Acnes</i>	0,07%
<i>Serratia Plymuthica</i>	0,07%
<i>Shewanella Putrefaciens</i>	0,07%
<i>Staphylococcus Auricularis</i>	0,07%
<i>Staphylococcus Lugdunensis</i>	0,07%
<i>Streptococcus Bovis 1</i>	0,07%
<i>Streptococcus Grupo A</i>	0,07%
<i>Streptococcus Grupo G</i>	0,07%
<i>Streptococcus Milleri Grp.</i>	0,07%

ANEXO 4

Prevalencia de microorganismos sobre 134 aislamientos realizados en 1.633 pacientes ingresados de forma consecutiva en el servicio de Cirugía General y Digestiva en el periodo post-PAMACTA.

*SCN: estafilococo coagulasa negativo. *SVG: estreptococo viridans group.

*SAMR: estafilococo aureus meticilin-resistente



ANEXO 5

Prevalencia del 100% de microorganismos sobre total de aislamientos en el periodo post-PAMACTA en el servicio de Cirugía General y Digestiva.

Patógenos más frecuentes	Prevalencia
<i>Escherichia Coli</i>	19,56%
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	10,22%
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	8%
SCN	7,11%
SVG	5,78%
<i>Enterococcus Sp</i>	4,89%
<i>Enterococcus Faecium</i>	4,89%
<i>Flora Mixta Anaerobia</i>	4%
<i>Candida Albicans</i>	3,56%
<i>Proteus Mirabilis</i>	3,56%
<i>Enterococcus Faecalis</i>	3,11%
<i>Enterobacter Cloacae</i>	2,67%
<i>Citrobacter Freundii</i>	2,22%
<i>Morganela Morganii</i>	2,22%
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	2,22%
<i>Serratia Marcescens</i>	1,78%
<i>Bacteroides Fragilis</i>	1,33%
<i>Candida Glabrata</i>	1,33%
<i>Enterococcus Avium</i>	1,33%
<i>Streptococcus Bovis 1</i>	1,33%
<i>Streptococcus Sp</i>	1,33%
<i>Staphylococcus Aureus</i>	0,89%
<i>Streptococcus Anginosus.</i>	0,89%
<i>Streptococcus Milleri</i>	0,89%
<i>Bacteroides Sp</i>	0,44%
<i>Citrobacter Amalonaticus</i>	0,44%
<i>Citrobacter Koseri</i>	0,44%
<i>Enterobacter Aerogenes</i>	0,44%
<i>Enterococcus Casseliflavus</i>	0,44%
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	0,44%
<i>Peptostreptococcus Sp</i>	0,44%
<i>Prevotella Sp</i>	0,44%
<i>Proteus Vulgaris</i>	0,44%
SAMR	0,44%
<i>Str.B-Hemolítico No Aglutinable A-G</i>	0,44%

